UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936 — N° 265

ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DE L'INSULINE CHEZ LE CHIEN

SOUS L'INFLUENCE DE LA PANCRÉATECTOMIE, DE LA DÉGÉNÉRESCENCE EXOCRINE DU PANCRÉAS APRÈS LIGATURE DES CANAUX ET DU JEÛNE PROLONGÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 18 Juillet 1936

PAR

Raymond-Pierre-Ferdinand CASTAGNOU

Né à Illats (Gironde), le 1er Juillet 1908

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président.*

LABAT, professeur... .....

LACOSTE, professeur... ..... *Juges.*

VITTE, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1936

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936 — N° 265

ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DE L'INSULINE CHEZ LE CHIEN

SOUS L'INFLUENCE DE LA PANCRÉATECTOMIE, DE LA DÉGÉNÉRESCENCE EXOCRINE DU PANCRÉAS APRÈS LIGATURE DES CANAUX ET DU JEÛNE PROLONGÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 18 Juillet 1936

PAR

Raymond-Pierre-Ferdinand CASTAGNOU

Né à Illats (Gironde), le 1er Juillet 1908

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, professeur..... *Président.*

LABAT, professeur. . .....

LACOSTE, professeur... ..... *Juges.*

VITTE, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

Place de la Victoire, 3

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC
ASSESSEUR : M. LABAT
DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et déontologie	LANDE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	DUPOUY
Zoologie et parasitologie	MANDOUL
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale infantile et orthopedie	ROCHER
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique dentaire	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), PAPIN (Chirurgie générale) R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles), JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie et embryologie	N... / DUFOUR
Physiologie	FABRE.
Médecine générale	DAMADE / PIECHAUD / DELMAS-MARSALET / DE GRAILLY / FONTAN
Chirurgie générale	CHARRIER / LOUBAT
Obstétrique	RIVIÈRE
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA
Physique médicale	WANGERMEZ
Chimie générale, pharmacie et toxicologie	VITTE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Physiologie	FABRE
Médecine opératoire	PAPIN
Accouchements	RIVIÈRE
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET
Puériculture	FAUGÈRE
Pharmacie chimique	VITTE
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Botanique	GIRARD
Médecine légale	DERVILLÉE
Bactériologie	MOUREAU
Urologie	DARGET

Ophtalmologie ..... CABANNES (en congé)

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... N...

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DE L'INTERNAT DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE
ET DU LABORATOIRE

A MONSIEUR J.-M. SERRE

PHARMACIEN, EX-INTERNE DES HÔPITAUX
MÉDAILLE D'OR DES HÔPITAUX

A MONSIEUR Georges LACOSTE

PHARMACIEN

A MES MAITRES DE STAGE EN MÉDECINE

MM. LEFÈVRE, DENIS, LOUBAT, DUBOURG

A MONSIEUR LE PHARMACIEN-CHEF DES HOPITAUX

A MESSIEURS LES PHARMACIENS DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOUREAU

CHARGÉ DU COURS COMPLÉMENTAIRE
DE BACTÉRIOLOGIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VITTE

CHARGÉ DU COURS COMPLÉMENTAIRE
DE DÉMONSTRATIONS ET PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES
PHARMACIEN DES HÔPITAUX
OFFICIER D'ACADÉMIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE
MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LABAT

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE ET D'HYGIÈNE APPLIQUÉE
PHARMACIEN-CHEF DES HÔPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LACOSTE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Que nous remercions d'avoir bien voulu nous communiquer la partie histologique insérée dans ce travail ; nous avons pu ainsi apporter de plus nombreux arguments en faveur des hypothèses que nous avons émises. Il nous a toujours montré au cours de nos travaux et de nos études une bienveillante sympathie qui nous a profondément touché. Nous sommes heureux de lui témoigner aujourd'hui notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. DELAUNAY

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui s'est intéressé à notre travail et, par ses conseils et ses hautes connaissances scientifiques a facilité notre tâche avec tant de bienveillance.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

Mon cher Maitre,

Ce travail est empreint de votre science et de votre âme. Vous m'en avez fourni le sujet. Vous m'avez initié aux techniques de la Médecine expérimentale. Durant trois années, vous m'avez conduit avec votre clarté, votre fermeté et votre précision coutumière à travers un domaine un peu étrange pour un simple pharmacien. Je ne puis oublier la part si active que vous avez prise dans la rédaction de ce travail. Sous votre influence, l'aridité des dosages s'est éclairée à mes yeux. En tant que pharmacien, les chiffres me suffisaient ; vous leur avez donné une âme en me permettant de les interpréter et, en faisant naître en moi le désir de mieux les comprendre, vous m'avez acheminé vers les études médicales. Veuillez trouver ici, mon cher Maître, toute l'expression de ma sincère gratitude et, si vous m'en avez jugé digne, je ne peux mieux faire aujourd'hui pour vous la prouver que de vous demander de rester à vos côtés afin de participer, bien modestement il est vrai, à l'œuvre que vous avez entreprise.

ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DE L'INSULINE
CHEZ LE CHIEN

SOUS L'INFLUENCE DE LA PANCRÉATECTOMIE,
DE LA DÉGÉNÉRESCENCE EXOCRINE DU PANCRÉAS
APRÈS LIGATURE DES CANAUX
ET DU JEÛNE PROLONGÉ

AVANT-PROPOS

Malgré le travail souvent pénible qui a présidé à l'élaboration de notre thèse, ce n'est pas sans une certaine émotion que nous penserons toujours aux heures écoulées dans le Laboratoire.

Ces heures pourtant ne furent pas toujours empreintes de gaieté. De nombreuses expériences ayant demandé de longues préparations échouèrent devant la mort prématurée de nos chiens. La Médecine expérimentale est une science surtout prodigue en déceptions. Mais M. le professeur Aubertin sut toujours tempérer pour nous les heures de découragement. Nous ne saurions trop le remercier encore, non seulement pour le réconfort et les conseils éclairés qu'il sut nous prodiguer, mais aussi pour l'aide manuelle qu'il nous dispensa largement. Si ce travail est ce qu'il est, nous n'oublierons jamais qu'il en fut le principal artisan.

Nous remercions aussi M. le professeur Lacoste qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et l'a enrichi de toute la partie histologique. Nous lui devons en particulier toutes les belles micro-photographies qui illustrent cet ouvrage. Nous l'en remercions bien sincèrement.

Nos remerciements s'adressent aussi à M. le docteur Mou-

reau qui, de si bonne grâce, s'est prêté à l'installation matérielle du laboratoire où nous travaillions et qui a bien voulu nous communiquer de nombreuses techniques biologiques. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude.

Enfin qu'il me soit permis de remercier tous mes camarades du Laboratoire. Ils nous ont entouré et se sont intéressés à notre tâche; ils sont devenus pour nous des amis qu'on n'oublie pas. Parmi eux, je tiens à remercier particulièrement M. le docteur Saric qui a participé à notre travail et a bien voulu apporter son aide précieuse lors des interventions chirurgicales. Je n'oublie pas non plus M. Bayle, notre anesthésiste distingué, qui sut manier le masque avec tant de doigté. Merci également à M^lle^ Cantorné et à tout le personnel du Laboratoire dont le travail obscur et souvent rebutant a contribué à l'élaboration de notre thèse.

INTRODUCTION

En 1924, Radoslaw [89] proposa une épreuve que l'on désigne dans les pays de langue allemande sous le nom d' « épreuve de Radoslaw » et qui consiste à établir une courbe d'hypoglycémie après injection intraveineuse de 12 unités d'insuline, les prises de sang se faisant de demi-heure en demi-heure. Ces recherches ont eu pour effet de montrer que l'insuline provoque des chutes de glycémie beaucoup plus importantes chez les diabétiques que chez les sujets normaux, et d'autant plus que la glycémie est plus élevée; l'équivalent glucose-insuline croissant avec le taux de cette hypoglycémie. De plus, l'épreuve de Radoslaw a été largement utilisée pour déceler les états d'insulino-résistance en clinique.

Sendrail [100], Raab, Bodansky et Sutherland Simpson [15], Csepai et Ernst, Burger et Kramer, Jimenez Diaz, J. Mancera [50], Lymans, Nichols et Mac Cann, et F. Vega ont également étudié l'effet d'une injection intraveineuse d'insuline, soit chez les sujets normaux, soit chez les sujets pathologiques atteints d'affections diverses.

Ces différentes recherches ont abouti à montrer que la glycémie atteint, chez les sujets non diabétiques, son point le plus bas, en général en une demi-heure, et remonte en trois heures à son taux initial.

Mais les conditions d'observation ayant beaucoup varié dans les travaux précédents, tant en ce qui concerne les doses d'insuline injectée que l'intervalle des prises de sang effectuées, ou les méthodes de dosage employées, il s'ensuit que les résultats obtenus divergent sur de nombreux points. Au surplus, il n'apparaît pas qu'en dehors du diabète,

l'épreuve d'hypoglycémie post-insulinique ait fourni des renseignements très importants en pathologie.

Norgaard, H. Thayssen et K. Roholm [45, 46, 84, 85, 86, 87, 95, 96] ont repris, dans un travail très important, l'étude de l'hypoglycémie post-insulinique chez l'homme, en précisant les conditions dans lesquelles cette étude doit être faite pour pouvoir donner des résultats concordants, et en limitant leurs observations à l'homme normal et aux diabétiques. Ces auteurs opèrent chez des sujets à jeun depuis douze à quatorze heures, en état de métabolisme basal. Plusieurs dosages de glycémie sont effectués avant l'injection d'insuline. L'injection est faite dans une veine médiane du bras. Au lieu de calculer la dose d'insuline par rapport au poids du corps, comme l'avaient fait certains des auteurs précédents, ils se sont arrêtés à la dose de 12 unités déjà proposée par Radoslaw, car les travaux de Mac Leod, Flechter et Campbell, Lyman, Nichols et Mac Cann, J.-M. Gillivray et R. Wagner ont montré que, dans certaines limites, l'importance de la chute de la glycémie n'est pas fonction de la dose injectée. Les auteurs nordiques ont surtout insisté sur la nécessité, pour pouvoir utiliser des valeurs d'hypoglycémie précises, d'effectuer des dosages de glycémie fréquents. C'est ainsi qu'ils pratiquent des prises de sang toutes les cinq minutes durant quarante minutes, puis toutes les dix minutes, jusqu'à cent minutes, et enfin tous les quarts d'heure.

Il est évident qu'il faut, pour réaliser une telle épreuve, utiliser une méthode de dosage donnant des résultats précis, bien que ne portant que sur des quantités minimes de sang. Norgaard et Thayssen ont utilisé, à cet effet, la méthode d'Hagedorn et Jensen qui donne à cet égard toutes garanties et qui, depuis cette époque, s'est d'ailleurs généralisée dans tous les laboratoires. Norgaard, Thayssen et Roholm ont pu ainsi obtenir des courbes d'hypoglycémie détaillées et faire des observations qui avaient plus ou moins échappé à la sagacité des auteurs antérieurs.

Ils montrèrent la nécessité de pratiquer plusieurs dosages de glycémie avant d'injecter l'insuline, afin d'établir une moyenne de glycémie initiale. La première partie de la courbe d'hypoglycémie, chez le sujet normal, montre une chute brusque et régulière, jusqu'à sa valeur la plus basse que l'on trouve souvent vers la vingt-cinquième minute. Cette ligne, figurant la chute de la glycémie, est appelée par les auteurs précédents « ligne d'assimilation », parce qu'elle leur paraît représenter la quantité de glucose assimilée par l'organisme.

Ils proposent, pour évaluer l'importance de ces phénomènes d'assimilation, l'établissement d'un index qu'ils appellent « l'index d'assimilation », que l'on obtient en divisant le pourcentage de chute de la glycémie par le temps qu'a mis la glycémie à atteindre son point le plus bas. La ligne, figurant la réascension de la glycémie, est appelée par ces auteurs la « ligne de restauration ». Elle comprend deux parties : la première, rapide, ou « ligne primaire », et qui dure de dix à vingt minutes; la deuxième, plus lente et progressive, ou « ligne secondaire », qui dure de la cinquante-cinquième à la cent dixième minute. Entre ces deux parties, peut s'inscrire une « onde » pendant laquelle la glycémie s'abaisse pour remonter. Cette onde, qu'à la suite de Trinquier [105], nous appellerons pour la commodité de l'exposé « phase de Thayssen », s'inscrit en un temps variant de dix à quinze minutes.

Après avoir établi ces données sur l'homme normal, Norgaard et H. Thayssen ont poursuivi leurs recherches sur les diabétiques. Ils ont trouvé que la chute maxima est considérablement accrue, mais que le pourcentage de chute maxima reste à peu près le même. Le temps pendant lequel la glycémie s'abaisse étant notablement augmenté, l'index d'assimilation se trouve donc diminué, et les auteurs concluent que cet index est d'autant plus bas qu'il s'agit d'un diabète plus grave.

Les recherches de Norgaard, Thayssen et Roholm ont

marqué une étape dans l'étude des phénomènes insuliniques chez l'homme.

Il a paru à M. le professeur Aubertin qu'il pourrait y avoir intérêt à poursuivre parallèlement des recherches analogues chez l'animal, ce qui permet de faire varier les conditions d'observation et d'obtenir, par conséquent, des renseignements nouveaux.

A vrai dire, de nombreux expérimentateurs, depuis la découverte de l'insuline, et notamment Mac Leod, avaient étudié l'hypoglycémie post-insulinique chez l'animal normal et chez le chien diabétique, mais ces études d'ordre général, comme les études effectuées parallèlement chez l'homme, n'avaient revêtu aucune uniformité, ni aucune précision, et, de ce fait, de multiples variations peuvent être relevées dans les résultats observés jusqu'alors.

Une foule de recherches expérimentales, destinées à étudier l'influence de différents facteurs sur l'action hypoglycémiante de l'insuline, ont été faites, notamment en pratiquant seulement des dosages espacés de glycémie, après des injections d'insuline pratiquées à des doses et par des modes très variables d'une expérience à l'autre, d'où des résultats très contradictoires.

S'inspirant des travaux de Norgaard et Thayssen, MM. E. Aubertin et Trinquier [7-8 et 105] ont mis au point une technique standard d'étude de l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien, en introduisant de plus dans cette étude, des valeurs d'hypoglycémie nouvelles, telles que les aires d'hypoglycémie, les aires d'assimilation et de restauration, et leurs travaux ont été confirmés par Berg, Gross, Speezucker [12].

Appliquant cette méthode à l'étude de la glycémie après injection d'insuline administrée par les voies diverses et dans des états pathologiques divers : (anesthésie, ligature des urethères, ablation des reins), MM. E. Aubertin et Trinquier ont montré comment ces différents facteurs modifiaient l'action hypoglycémiante de l'insuline.

Sous la direction de M. le professeur Aubertin, nous avons poursuivi ces recherches. Elles nous ont amené à faire des constatations nouvelles, même chez le chien normal. Nous les rapportons dans notre deuxième chapitre, après avoir rappelé la technique employée, dans le chapitre premier.

Puis nous avons poursuivi nos investigations chez les chiens ayant subi une pancréatectomie partielle ou totale. Nos résultats sont consignés dans le chapitre III.

Nous avons ensuite étudié l'effet des injections d'insuline chez les chiens privés de leur pancréas externe, par ligature des canaux pancréatiques et dégénérescence consécutive des acini (Chapitre IV).

Dans les chapitres V et VI, nous avons étudié les variations survenues dans l'action hypoglycémiante de l'insuline, du fait d'une dégénérescence graisseuse du foie, ou d'un état de jeûne prolongé.

Enfin dans le chapitre VII, nous exposerons les raisons pour lesquelles nous avons été amené à effectuer les différentes recherches précédentes, et nous nous efforcerons, dans une vue d'ensemble, d'interpréter les résultats obtenus.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE

Les courbes d'hypoglycémie post-insulinienne obtenues chez le chien ont été étudiées selon une technique précise mise au point par Trinquier [105]. Aussi renvoyons-nous à son travail pour toute documentation spéciale.

Toutefois, durant les recherches que nous avons été amené à effectuer chez les chiens normaux, nous avons pu faire un certain nombre de remarques que nous tenons à mentionner ici.

Nous avons toujours opéré sur des chiens de 15 à 25 kilos, en équilibre physiologique et en bonne santé, à jeun depuis au moins vingt-quatre heures. Les prises de sang ont été effectuées à la veine saphène externe; rarement nous avons eu recours à la dénudation de la veine fémorale.

Pour la détermination de la glycémie initiale, qui a une très grosse importance, Trinquier prenait la moyenne des valeurs obtenues sur trois échantillons de sang, prélevés à cinq minutes d'intervalle. Nous avons modifié cette technique, pour les raisons suivantes :

Czezowska et Goertz [26] ont montré que les ponctions veineuses répétées font varier la glycémie. Ces auteurs, prélevant le sang au lobe du doigt, chez des sujets normaux à jeun, de deux en deux minutes, constatèrent une augmentation progressive de la glycémie, trente-quatre fois sur quarante. La réaction obtenue étant supprimée par une injection d'atropine, et son intensité dépendant de l'excitabilité du sujet, Czezowska et Goertz rangèrent le phénomène dans le cadre des réflexes végétatifs déclanchés par l'excitation des terminaisons nerveuses de la peau.

Trinquier [105] montra également que, d'une façon générale, lors des trois prises de sang, la deuxième donne une glycémie nettement supérieure. Aussi, avons-nous préféré pratiquer un seul prélèvement, sur lequel nous avons effectué trois ou quatre dosages, la glycémie initiale étant la moyenne des chiffres obtenus. L'exacte détermination de la valeur de la glycémie initiale importe en effet, au plus haut point; car la moindre erreur influe sur tous les facteurs de l'hypoglycémie post-insulinique. Il est évident, en effet, que si on évalue le taux de cette glycémie initiale à un niveau trop haut ou trop bas, on augmente ou on diminue plus ou moins considérablement l'importance des valeurs réelles de l'hypoglycémie observée.

Dans nos premières expériences, les prises de sang ont été effectuées sur le chien solidement attaché sur une gouttière de Farabœuf. Mais les courbes ainsi obtenues montraient des variations de glycémie assez considérables, semblant coïncider avec les ébats du chien. Aussi avons-nous opéré par la suite sur le chien couché simplement sur le sol dans sa position normale. Les courbes ainsi obtenues sont beaucoup plus régulières.

Les doses d'insuline injectées ont été d'un quart d'unité par kilogramme de chien, calculées sur son poids initial.

Durant toutes nos recherches, nous avons utilisé l'Endopancrine qui nous a toujours donné entière satisfaction.

Pour les différentes courbes effectuées chez le même chien, nous nous sommes toujours servi du même échantillon, afin d'éliminer les erreurs dues aux variations de dosages.

Nos dosages ont été pratiqués exclusivement par la méthode d'Hagedorn et Jensen qui a déjà été utilisée par Trinquier et dont la technique est mentionnée en détail dans la thèse de ce dernier.

Afin cependant de rendre service aux laboratoires qui seraient désireux d'utiliser cette excellente méthode, nous n'hésitons pas à la reproduire ici d'une manière pratique.

Principe. — Après défécation, oxydation du glucose sanguin par un excès connu de ferricyanure de K. en milieu alcalin et dosage ultérieur de cet excès, en milieu acide par iodométrie.

Cette technique comprend plusieurs parties :

1° *Prélèvement du sang.* — 1/10 de cm³ de sang, prélevé très exactement avec une pipette de Marcano, est versé intégralement dans un mélange extemporané de 1 cm³ de solution *A* et de 5 cm³ de solution *B*. Le tout est porté au bain-marie bouillant pendant trois minutes.

2° *Filtration.* — Sur des entonnoirs identiques, de petite capacité (25 cm³) placer des quantités de coton hydrophile aussi identiques que possible, laver à l'eau distillée bouillante à plusieurs reprises et tasser régulièrement (coup de main nécessaire). Après agitation ménagée, jeter alors le contenu du tube dans l'entonnoir. Lorsque l'écoulement du liquide est complet, laver au minimum deux fois, tube et entonnoir avec, en tout, 6 cm³ d'eau bouillante. Essorer le coton. Préparer dans les mêmes conditions plusieurs essais à blanc avec de l'eau distillée. Les filtrats doivent être rigoureusement limpides, sinon le dosage est perdu.

Nota. — On peut encore préparer à l'avance son coton en le traitant quelques minutes à l'ébullition dans de l'eau bidistillée. Ces lavages ont pour but de le débarrasser des traces de matières réductrices qu'il contient normalement.

3° *Réduction.* — Verser dans chaque tube, avec une pipette exactement graduée, 1 cm³ de solution *C* et 1 cm³ de solution *D* ou 2 cm³ du mélange extemporané. Porter au bain-marie bouillant strictement 15 minutes. Au bout de ce temps, sortir rapidement les tubes et les plonger dans un cristallisoir à eau courante froide environ 5 minutes.

Nota. — *a)* La valeur absolue de la glycémie dépend du temps d'ébullition.

b) Veiller à ce que l'ébullition reste constante durant les 15 minutes.

4° *Dosage iodométrique.* — Ajouter alors dans chaque tube 1 cm^3 de *E*, 2 cm^3 de *F*, 2 cm^3 de *G*, et II gouttes d'empois d'amidon. Agiter. On observe après addition de la solution *F* un jaunissement prononcé, avec apparition d'un précipité (Formation de ferrocyanure de Zn) aux dépens du ferrocyanure formé durant la réduction. En milieu acide l'I. est libéré en quantité strictement correspondante au ferricyanure non réduit. Cet I. sera dosé avec du $S^2\ O^3\ Na^2$, N/200 (Sol. *H*). Ajouter cette solution au moyen d'une microburette de 2 cm^3 graduée en 1/100 de cm^3. Ajouter cette solution en petites fractions en retournant, après chaque affusion, le tube, obturé avec le pouce, jusqu'à obtention d'un liquide rigoureusement incolore.

Soit *n* le nombre de cm^3 trouvé pour le dosage.

Soit *n'* celui de l'essai à blanc. Calculer la glycémie en se rapportant au Tableau d'Hagedorn.

Soit *a* la glycémie correspondant à *n*.

Soit *a'* la glycémie correspondant à *n'*.

$a - a'$ = glycémie recherchée pour °/°°.

A défaut du tableau d'Hagedorn, on peut appliquer la formule suivante :

$$\text{Sucre \% en mg.} = 0.1735\ C + \frac{0.0005\ C}{2.27 - C}$$

C = volume de solution de ferricyanure employée $(n - n')$.

Remarque I. — L'essai à blanc est nécessaire, d'une part pour indiquer les légères erreurs existant entre la solution de thio-sulfate et de ferricyanure, d'autre part, du fait d'une légère libération d'I. avec le temps de la solution *E*.

Remarque II. — Tous les produits utilisés doivent être rigoureusement purs. Utiliser les produits de Merck d'Haens ou de Poulenc.

Remarque III. — La méthode précédente étant une méthode par reste ne permet d'atteindre au maximum qu'une glycémie de 3 g. 85. Pour des glycémies supérieures, diviser la prise en deux, et additionner les deux résultats.

Remarque IV. — Tout le matériel doit être en *pyrex*.

Réactifs nécessaires :

Solution A : OHNa N/10.

Solution B : Solution à 0,45 % obtenue en diluant extemporanément au centième une solution à 45 % de SO^4 Zn.

Solution C : Solution de ferricyanure de K. à 3 gr. 33°/°°.

Solution D : Solution de CO^3 Na^2 à 21, gr. 2 °/°° (N/5).

Solution E : ClNa 25 g.; H^2O qsp 100 cm^3; ajouter alors 7 gr. 50 de IK pur.

Solution F : ClNa 25 gr.; SO^4 Zn pur 7 gr. 50; H^2O qsp 100.

Solution G : CH^3COOH à 3 %.

TABLEAU I

Tableau d'Hagedorn

	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,0;	3,85	3,82	3,79	3,76	3,73	3,70	3,67	3,64	3,61	3,58
0,1;	3,55	3,52	3,50	3,48	3,45	3,43	3,41	3,38	3,36	3,33
0,2;	3,31	3,29	3,27	3,25	3,23	3,21	3,18	3,16	3,14	3,12
0,3;	3,10	3,08	3,06	3,04	3,02	3,00	2,98	2,96	2,94	2,92
0,4;	2,90	2,88	2,86	2,84	2,82	2,80	2,78	2,76	2,74	2,72
0,5;	2,70	2,68	2,66	2,64	2,62	2,60	2,59	2,57	2,55	2,53
0,6;	2,51	2,49	2,47	2,45	2,43	2,41	2,40	2,38	2,36	2,34
0,7;	2,32	2,30	2,28	2,26	2,24	2,22	2,21	2,19	2,17	2,15
0,8;	2,13	2,11	2,09	2,08	2,06	2,04	2,02	2,00	1,99	1,97
0,9;	1,95	1,93	1,91	1,90	1,88	1,86	1,84	1,82	1,81	1,79
1,00;	1,77	1,75	1,73	1,72	1,70	1,68	1,66	1,64	1,63	1,62
1,1;	1,59	1,57	1,55	1,54	1,52	1,50	1,48	1,46	1,45	1,43
1,2;	1,41	1,39	1,38	1,36	1,34	1,32	1,31	1,29	1,27	1,25
1,3;	1,24	1,22	1,20	1,19	1,17	1,15	1,13	1,11	1,10	1,08
1,4;	1,06	1,04	1,02	1,01	0,99	0,97	0,95	0,93	0,92	0,90
1,5;	0,88	0,86	0,84	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,74	0,72
1,6;	0,70	0,68	0,66	0,65	0,63	0,61	0,59	0,57	0,56	0,54
1,7;	0,52	0,50	0,48	0,47	0,45	0,43	0,41	0,39	0,38	0,36
1,8;	0,34	0,32	0,31	0,29	0,27	0,25	0,24	0,22	0,21	0,19
1,9;	0,17	0,15	0,14	0,12	0,10	0,08	0,07	0,05	0,03	0,02

Solution H : Solution de $S^2 O^3 Na^2$ N/200 préparée extemporanément en diluant une solution N/10 (5 cm^3 pour 100).

Solution I : Amidon soluble 1 g. Dissoudre dans 5 cm^3 d'eau et compléter à 100 avec une solution à 30 % de ClNa.

Ce réactif peut aussi se préparer en dissolvant quelques azymes dans de l'eau bouillante, filtrer et additionner d'une solution saturée de ClNa (Indication de M. le professeur Labat).

CHAPITRE II

CONSIDERATIONS SUR QUELQUES CARACTERISTIQUES DES COURBES D'HYPOGLYCEMIE OBTENUES APRES INJECTION INTRAVEINEUSE OU SOUS-CUTANÉE D'INSULINE CHEZ LE CHIEN NORMAL

Nous étudierons successivement quelques valeurs d'hypoglycémie relatives aux courbes obtenues après les injections d'insuline, par voie intraveineuse, tout d'abord, puis par voie sous-cutanée.

I. — Etude de quelques facteurs relatifs aux courbes d'hypoglycémie obtenues à l'état normal chez le chien après injection d'insuline par voie intraveineuse.

1° Hyperglycémie initiale. — Burger et Kramer ont montré les premiers que la glycémie augmente dans les 20 à 40 minutes suivant l'injection d'insuline, tant chez l'homme que chez l'animal.

Ce phénomène a été, par la suite, étudié par de nombreux auteurs qui ont abouti, d'ailleurs, à des résultats contradictoires, tant en ce qui concerne sa fréquence que sa signification. Au cours de nos recherches, nous n'avons trouvé cette hyperglycémie initiale, après injection intraveineuse, que quatre fois sur une cinquantaine de courbes. Nous verrons ultérieurement que le phénomène est, par contre, beaucoup plus constant après injection sous-cutanée. Cette simple constatation nous paraît peu en accord avec la conception émise par différents auteurs, d'après laquelle l'hyperglycémie initiale serait due à la présence, dans l'insu-

line, de substances hyperglycémiantes. (Fischer, Murlon, Belfonti, Santenoise) [98]. Dans toutes nos recherches, en effet, nous avons toujours utilisé la même insuline.

2° Ligne d'Hypoglycémie. — Outre l'hyperglycémie initiale, elle comprend essentiellement deux parties : la première descendante, dite d'assimilation; la deuxième ascendante, dite de restauration; le point de rencontre de ces deux lignes correspondant à la glycémie minima observée.

En pratique, cette démarcation est parfois difficile à faire, à cause de la présence d'un plateau d'hypoglycémie. Elle est toutefois moins délicate que dans le cas des courbes obtenues après injection d'insuline par voie sous-cutanée.

Il est capital d'avoir une règle précise pour la délimitation des deux parties de la courbe.

Nous adopterons comme règle générale, celle indiquée par Norgaard et Hess Thayssen. Ces auteurs prennent comme point terminal de la ligne d'assimilation, « la première glycémie, la plus basse observée dans le temps, suivie par une remontée, aussi faible soit-elle, et en dehors des erreurs expérimentales, même si, plus loin, on observe une glycémie légèrement plus basse ».

Trinquier a pris, comme point de délimitation, dans le cas d'un plateau d'hypoglycémie, le point terminal de ce plateau. A notre avis, il ne doit pas en être ainsi. Nous verrons plus loin, que chez les chiens à jeun, on observe un plateau pratiquement illimité. Or, ces chiens sont très pauvres en glycogène, et si la courbe ne remonte pas, c'est par insuffisance de libération de glucose. Il est clair qu'ici, le plateau d'hypoglycémie ne répond plus à la phase d'assimilation. C'est pourquoi nous avons adopté la première méthode.

3° Tangente moyenne de l'angle de la ligne d'assimilation. — Pour exprimer l'intensité des phénomènes d'assimilation produits par l'insuline dans le temps, Trinquier envisageait surtout l'aire d'assimilation par minute. Nous croyons que cette notion demande à être remplacée par celle

que nous appellerons en abrégé : « Tangente de la ligne d'assimilation ». En effet, pour une même chute de glycémie maxima, l'aire d'assimilation par minute change très peu, malgré des variations considérables du temps que met cette hypoglycémie à se produire. En outre, cette aire minute, très faible pour les premiers instants correspondant au début de l'hypoglycémie, est au contraire maxima, pour les temps voisins de la chute maxima. L'aire d'assimilation minute représente donc la moyenne de ces différentes valeurs et, comme telle ne donne donc qu'une valeur fictive.

Nous préférons calculer la tangente moyenne de l'angle de la ligne d'assimilation, c'est-à-dire l'inclinaison de cette ligne sur l'horizontale. On conçoit que, plus cette inclinaison est accentuée, plus les processus d'assimilation sont intenses.

On obtient cette tangente en divisant la valeur exprimant en centigrammes la chute maxima de la glycémie, par celle qui mesure en minutes le temps que met cette chute maxima à se produire.

Elle représente la tangente de l'angle que fait la direction générale de la ligne d'assimilation avec l'axe des temps. Nous avons préféré prendre la tangente plutôt que l'angle, car cette valeur peut être calculée rapidement en fonction des caractéristiques de la courbe d'hypoglycémie.

Ce facteur caractérise aisément le phénomène, lorsque la ligne d'assimilation est une ligne droite; à chaque instant la vitesse de la chute est alors la même; c'est le cas général pour les chiens normaux. Lorsque la ligne est incurvée, comme il arrive chez les chiens dépancréatés, chez les chiens à dégénérescence hépatique ou chez les chiens à jeun, la vitesse est sans doute différente suivant les moments. Elle est plus grande au début, plus faible à la fin du processus, mais ces différentes valeurs, quoique différentes, sont toutefois toutes voisines et leur moyenne donne l'allure du phénomène avec une précision suffisante.

Un autre avantage de cette valeur est le suivant : divisée par 100, elle exprime la perte moyenne de glucose par

minute. En définitive, on conçoit que plus le processus d'assimilation est rapide et intense, en moyenne, plus la tangente est élevée.

4° Index d'assimilation de Norgaard et Hess Thayssen. Pour exprimer d'une façon numérique la puissance d'assimilation du glucose par un organisme donné, Hagedorn proposa tout simplement l'aire de la courbe d'hyperglycémie obtenue après ingestion de glucose. C'est ce qu'il appela : la « valeur d'assimilation ».

Stefani et Gorgensen firent intervenir dans cette notion, non seulement l'aire d'hyperglycémie provoquée, mais aussi le temps durant lequel elle s'inscrit.

Norgaard et Hess Thayssen, au lieu d'étudier l'hyperglycémie provoquée par ingestion de sucre, ont préféré s'adresser à ce point de vue à l'hypoglycémie provoquée par injection d'insuline et ils ont proposé, comme valeur représentative des phénomènes de l'assimilation, ce qu'ils appellent « l'index d'assimilation » qui représente la quantité de glucose pour 100 que l'organisme peut assimiler sous l'influence de l'insuline injectée.

Cet index est le rapport existant entre le nombre entier représentant le pourcentage de chute maxima et le temps d'hypoglycémie maxima. C'est la perte pour 100 de glucose par minute.

Trinquier a fait la critique de ce facteur disant que, dans les conditions normales, cet index peut varier considérablement. Personnellement, nous n'avons pas trouvé d'aussi grandes différences que Trinquier et nous pensons que cette valeur est assez constante pour chaque animal ainsi qu'on peut le voir dans le tableau 2.

Mais, comme Trinquier, nous croyons qu'elle ne saurait donner, comme son nom semble l'indiquer, une idée exacte de l'importance des phénomènes d'assimilation, et ceci pour deux raisons : en premier lieu, parce qu'elle est basée sur un pourcentage de chute et non sur la valeur absolue de la chute, et, en deuxième lieu, parce qu'elle ne tient compte

que de l'intensité par minute et non de la durée totale du phénomène. Ce sont les raisons pour lesquelles Trinquier a préféré l'aire d'assimilation à ce facteur. Nous reviendrons d'ailleurs sur la critique de cette valeur, dans ce travail, quand nous étudierons l'hypoglycémie produite par l'insuline chez le chien dépancréaté.

TABLEAU II

Variation de l'index d'assimilation chez le chien normal.

Chien N°	Pourcentage de chute maxima	Temps de chute maxima	Index d'assimilation	Variation de l'index
1	0,41	35	1,17	14 %
	0,35	35	1,00	
	0,41	35	1,17	
2	0,37	25	1,48	9 %
	0,41	25	1,64	
	0,38	25	1,52	
3	0,39	40	0,97	11 %
	0,43	40	1,07	
	0,43	45	0,95	
4	0,40	25	1,60	0 %
	0,40	25	1,60	
6	0,53	35	1,51	10 %
	0,42	25	1,68	
7	0,35	25	1,32	9 %
	0,36	25	1,45	
8	0,53	30	1,77	7 %
	0,49	30	1,63	
9	0,45	20	2,25	20 %
	0,52	25	2,08	
	0,52	20	2,60	
10	0,48	20	2,40	16 %
	0,50	25	2,00	
11	0,47	30	1,56	9 %
	0,52	30	1,73	
12	0,56	25	2,24	10 %
	0,62	25	2,50	
15	0,41	30	1,36	1 %
	0,47	35	1,34	
16	0,61	35	1,74	11 %
	0,54	35	1,54	

5° Ligne de restauration. — Si nous considérons dans leur ensemble toutes les courbes obtenues chez les chiens normaux, nous pouvons, ainsi que le montrent les figures ci-jointes, les ramener à trois types principaux. Il est à remarquer, d'une façon tout à fait spéciale, que *le même type de courbe se retrouve toujours chez le même chien.*

a) Remontée très brusque pouvant atteindre une valeur proche de la glycémie de départ, formant un angle très aigu avec la ligne d'assimilation (Ligne primaire), suivie d'une chute brusque pouvant atteindre un taux voisin, mais légèrement supérieur, à celui de la première chute.

Enfin, remontée progressive (Ligne secondaire) (Fig. 1). Ces variations déterminent ainsi une dent de scie très marquée, connue sous le nom « d'onde primaire », et que nous appelons avec Trinquier, pour éviter toute confusion, « phase de Thayssen ».

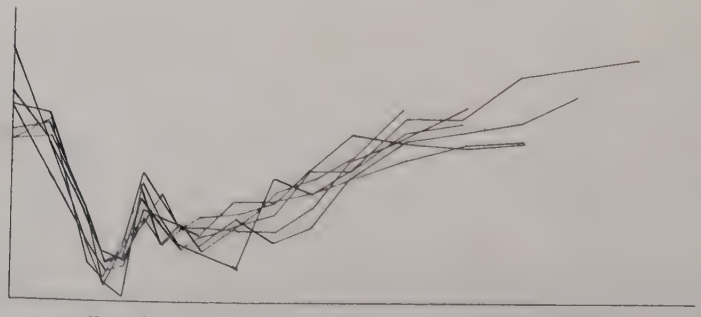


Fig. 1. — Types de courbes présentant nettement la phase de Thayssen (Type I).

De ces trois types, le troisième est de beaucoup le plus fréquent.

Une variété de ce premier type est caractérisée par une onde symétrique de la précédente placée dans la ligne d'assimilation (Fig. 4). Cette variété est d'ailleurs assez rare : 2 cas sur 23. Il est à remarquer que l'on obtient toujours, chez le même chien, le même type de courbe.

b) Remontée rapide pendant quelques minutes (Ligne

primaire), puis lente et progressive (Ligne secondaire) (Fig. 2).

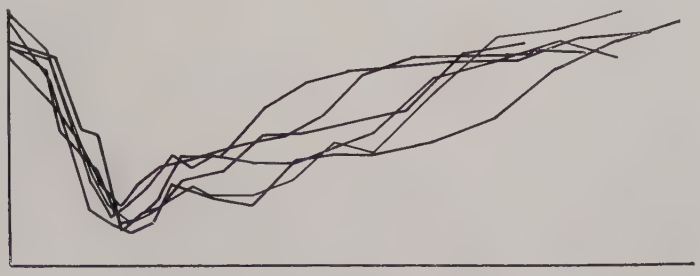


Fig. 2. — Types de courbes à réascension rapide après l'hypoglycémie maxima, mais sans phase de Thayssen marquée (Type II).

c) Remontée très lente et progressive sans accidents notables (Fig. 3).

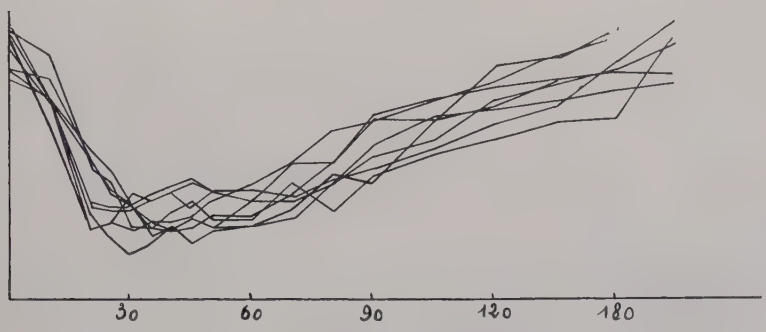


Fig. 3. — Types de courbes à ligne de restauration lente et progressive (Type III).

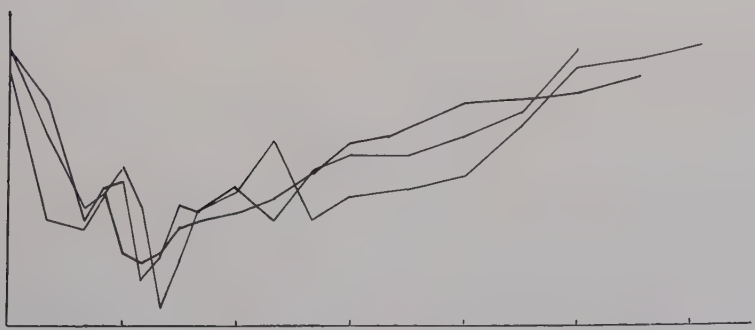


Fig. 4. — Types de courbes présentant une onde primaire dans la ligne d'assimilation par déclenchement prématuré de la contre régulation.

Interprétation physiologique. Afin de synthétiser les faits que nous venons de constater, donnons une interprétation graphique schématique de la variation des phénomènes physiologiques après injection d'insuline par voie intraveineuse.

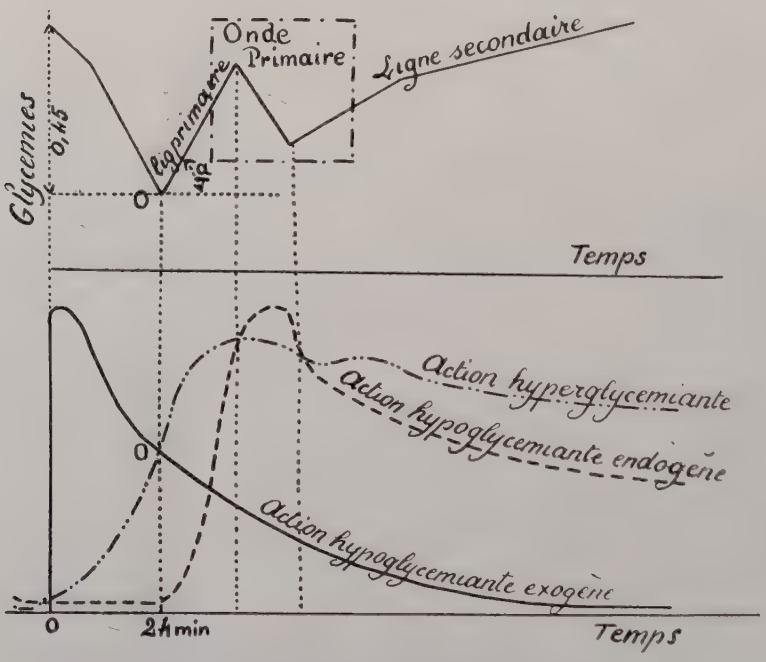


Fig. 5. — Schéma explicatif des modifications de l'allure de la ligne de restauration, schémalisation de l'onde primaire (Type I).

Interprétation graphique (Voir fig. 5, 6 et 7). Prenons comme abscisses les temps, comme ordonnées les valeurs de l'action hyper ou hypoglycémiante. Avant l'injection, ces deux facteurs ne sont pas nuls mais s'équilibrent. Après le temps *O*, il y a augmentation rapide et immédiate de l'action hypoglycémiante provenant de l'insuline injectée; à ce temps, cette action est finie, donc représentable schématiquement par un point sur l'axe des ordonnées. A ce

moment-là, le glucose sanguin diminue, puis l'intensité de l'action hypoglycémiante due à l'insuline exogène décroît par fixation, élimination, destruction. Cette décroissance est progressive, donc la ligne représentative est assymptotique à l'axe des temps.

Du fait de la baisse de la glycémie, il y a déclanche-

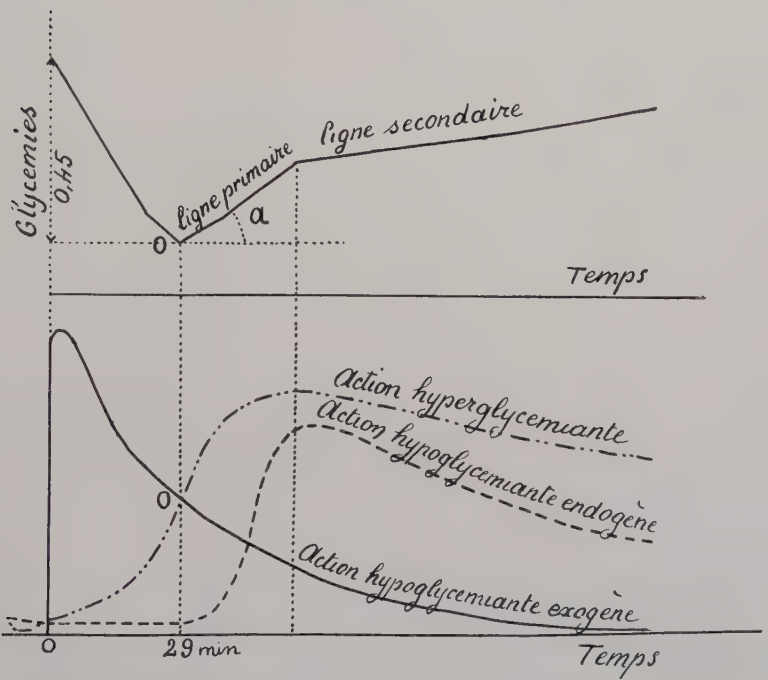


Fig. 6. — Schéma explicatif des modifications de l'allure de la ligne de restauration (Type II).

ment automatique d'adrénalinémie. Cette adrénalinémie réactionnelle peut être amorcée par le passage de l'insuline dans la capsule surrénale, ainsi qu'il semble résulter des expériences de circulation croisée de La Barre. Mais elle est surtout sollicitée par le degré de l'hypoglycémie, et, par suite, se produit plus spécialement quand celle-ci a déjà commencé à baisser nettement. Il est clair que l'hypoglycémie consécutive sera d'autant plus intense que la décharge d'adrénaline sera elle-même plus grande; mais sa

valeur dépend aussi des réserves du glycogène de l'organisme. Quoi qu'il en soit, la courbe représentative de l'action hyperglycémiante antagoniste monte, et il arrive forcément un moment où elle coupe la ligne représentative des valeurs hypoglycémiantes (point *O*). A cet instant-là, les deux actions sont exactement équilibrées. Ce point de rencontre est le point figuratif représentant la glycémie minima.

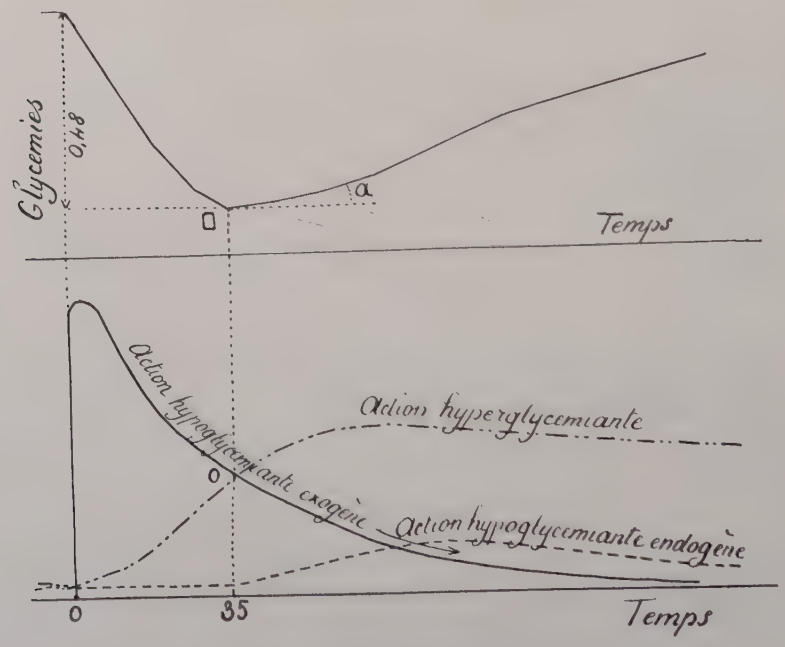


Fig. 7. — Schéma explicatif des modifications de l'allure de la ligne de restauration (Type III).

La remontée de la glycémie déclanche la libération d'insuline endogène. La vitesse de restauration glycémique diminue alors, mais le facteur hyperglycémiant étant toujours en valeur moyenne supérieur au facteur hypoglycémiant, la glycémie revient à son taux initial. Elle y revient seulement plus ou moins vite et plus ou moins régulièrement, suivant l'action réciproque qui s'opère entre les deux actions antagonistes, et l'observation des faits nous a montré

que la ligne représentative de cet état d'équilibre revêt trois formes différentes.

Si dans les graphiques que nous avons imaginés dans les figures 5, 6 et 7, nous appelons *H* la courbe représentative de l'action hyperglycémiante qui se produit pendant la phase de restauration, *h* la courbe représentative de l'action hypoglycémiante produite par l'insuline endogène, et *a* l'angle formé par la direction moyenne de la ligne de restauration à son départ, avec l'axe des temps, nous obtenons trois schémas différents.

a) *L'action hyperglycémiante se déclanche lentement et elle reste modérée* (Fig. 7). L'action hypoglycémiante, par suite, est elle-même peu intense. Les deux lignes *h* et *H* sont écrasées, *h* restant constamment et très nettement au-dessous de *H*. Ceci objective l'allure régulière et traînante de la ligne de restauration des courbes du type III, caractérisées par une absence de démarcation entre les lignes primaire et secondaire de la ligne de restauration.

Ce phénomène peut être dû à une réactivité modérée de la fonction surrénalo-glycogénique et il est synthétisé par un angle *a* pratiquement nul.

b) *L'action hyperglycémiante se déclanche assez vivement et de manière plus importante que dans le cas précédent* (Fig. 6). L'action hypoglycémiante endogène est également accrue par rapport à ce qu'elle est dans le type I, mais elle n'est pas suffisante pour dépasser la ligne représentative de l'action hyperglycémiante : *H* et *h* sont plus amples que dans le type I, et *h* reste toujours au-dessous de *H*, mais s'en rapproche beaucoup.

La ligne de restauration évolue en deux phases : une phase primaire, due à l'action énergique encore isolée, ou tout au moins prépondérante du système surrénalo-glycogénique (ceci correspond à la ligne primaire de la ligne de restauration) ; une phase secondaire, à la ligne représentative, plus inclinée, résultant de l'équilibre survenu entre l'action de ce système et celui du pancréas endocrine (ceci

correspond à la phase secondaire de la ligne de restauration). De plus, l'angle *a* est ici nettement marqué.

c) *L'action hyperglycémiante se déclanche plus brusquement (valeur de l'angle* a *très importante) et se montre ainsi plus importante que dans le cas précédent* (Fig. 5).

La réaction insulinienne endogène est elle-même accrue et elle arrive même à dépasser la précédente; la ligne *h* coupe *H*, ce qui objective l'onde de Thayssen, inscrite entre les deux phases, primaire et secondaire de la ligne de restauration. La phase secondaire de cette ligne s'inscrit d'ailleurs sur une courbe moins inclinée que dans les deux types précédents, comme si, après la réaction subite du pancréas endocrine le système adrénalino-glycogénique agissait ensuite plus librement. C'est le type normal.

A côté des trois types précédents, nous pouvons en signaler un quatrième. Ce type présente une onde supplémentaire dans la ligne d'assimilation; cette hyperglycémie peut être attribuée, soit à un phénomène nerveux, soit à un déclanchement trop précoce des capsules surrénales. Il est en effet à remarquer que chaque fois qu'on obtient une onde dans la ligne d'assimilation, on en obtient également une autre, très prononcée, dans la ligne de restauration. Ce fait est très constant chez le même chien.

En résumé, les modalités de l'allure de la ligne de restauration nous paraissent pouvoir s'expliquer par les qualités de la réaction adrénalino-glycogénique et celles de la contre-réaction déclanchée par le pancréas endocrine. L'angle *a*, que fait la phase primaire de la ligne de restauration avec l'axe des temps, mesure l'intensité de la réaction adrénalino-glycogénique. La valeur de la réponse insulaire est objectivée par la démarcation en phases primaire et secondaire de la ligne de restauration; elle est fonction de cet angle *a*. Quand il tend vers *0*, l'insulinémie endogène reste faible et la démarcation est à peine visible (Type III). Quand il a une valeur notable, la démarcation est nette; la ligne change d'inclinaison du fait du freinage

produit par l'insulinémie endogène. Quand a a une valeur très grande, le pancréas endocrine réagit violemment et il se produit une hypoglycémie secondaire (onde primaire).

La ligne de restauration permet donc d'apprécier la valeur fonctionnelle du système adrénalino-glycogénique. Elle permet également de voir comment réagit le pancréas interne, à la condition cependant que l'excitation produite par le précédent système soit suffisante. L'absence de démarcation de cette ligne de restauration en phases primaire et secondaire et à fortiori l'absence d'onde de Thayssen n'ont pas de signification à cet égard, si le système adrénalino-glycogénique fonctionne au ralenti, c'est-à-dire si l'angle a tend vers 0; mais si elle s'accompagne d'un angle a important, elle traduit une déficience du pancréas interne, c'est du moins ce que l'on pouvait supposer à priori. Nous verrons, après nos recherches chez les chiens dépancréatés et chez les chiens soumis à un jeûne prolongé, que cette supposition se trouve recoupée par les faits.

D'autre part, il y avait lieu de penser que le temps d'assimilation et le pourcentage de chute maxima devaient être d'autant plus importants et la tangente moyenne de la ligne d'assimilation d'autant plus basse que l'action restauratrice est elle-même plus faible.

La comparaison des moyennes données par les tableaux (3, 4, 5 et 6) montre bien qu'il en est ainsi.

Le pourcentage de chute maxima est supérieur pour le type III (0,48) à ceux des types II et I (0,45).

Le temps d'assimilation de même : 35 minutes au lieu de 29 et 24.

La tangente moyenne de 1,36 pour le type III, est nettement inférieure à celles des types II et I où elles sont respectivement de 1,64 et de 1.71.

Ces nombres corroborent en conséquence entièrement notre hypothèse et sont un appoint de plus pour la classification physiologique que nous avons faite de nos courbes.

Notons en outre que, pour le type IV qui, comme nous

l'avons dit, est une variété du type I, les nombres ne peuvent être comparés aux précédents, vu la présence d'une onde accessoire sur la ligne d'assimilation. On comprend aisément que, si le temps d'assimilation est ici plus long, cela provient du fait de la présence de cette onde, de même si le pourcentage est plus grand, c'est que, à ce moment, l'action insulinique endogène réflexe s'ajoute à l'action insulinique exogène.

Tableaux des différentes valeurs d'hypoglycémie relatives a la ligne d'assimilation, chez le chien normal, après injection d'insuline par voie intraveineuse rangées selon le type de la courbe.

TABLEAU III

Type I des courbes

Chien N°	Pourcentage de chute maxima	Temps de chute maxima	Tg. ligne d'assimilation	Variation
2	0,37	25	1,40	8 %
	0,41	25	1,52	
	0,38	25	1,48	
4	0,40	25	1,36	0 %
	0,40	25	1,36	
5	0,42	25	1,56	25 %
	0,43	30	1,33	
	0,46	25	1,72	
6	0,53	35	1,51	10 %
	0,42	25	1,68	
7	0,32	25	1,28	13 %
	0,36	25	1,45	
9	0,45	20	2,10	9 %
	0,52	20	2,35	
	0,52	20	2,35	
18	0,57	20	2,06	
30	0,58	25	2,12	
31	0,51	20	2,80	
Moy.	*0,45*	*24*	*1,68*	

TABLEAU IV

Type II des courbes

Chien N°	Pourcentage de chute maxima	Temps de chute maxima	Tg. ligne d'assimilation	Variation
1	0,41	35	1,31	19 %
	0,35	35	1,09	
	0,41	35	1,35	
10	0,50	25	2,00	18 %
	0,48	20	2,40	
11	0,47	30	1,56	10 %
	0,52	30	1,73	
17	0,51	25	1,80	
Moy.	*0,45*	*29*	*1,64*	

TABLEAU V

Type III des courbes

Chien N°	Pourcentage de chute maxima	Temps de chute maxima	Tg. ligne d'assimilation	Variation
3	0,39	40	0,97	12 %
	0,44	40	1,10	
	0,44	45	0,99	
8	0,53	30	1,43	5 %
	0,49	30	1,36	
12	0,56	30	1,86	2 %
	0,55	30	1,83	
13	0,49	35	1,40	
Moy.	*0,48*	*35*	*1,36*	

TABLEAU VI

Type IV des courbes

Chien N°	Pourcentage de chute maxima	Temps de chute maxima	Tg. ligne d'assimilation	Variation de la tg.
14	0,62	30	2,23	25 %
	0,63	40	1,72	
16	0,55	35	1,57	0 %
	0,55	35	1,57	
Moy.	*0,58*	*35*	*1,77*	

TABLEAU VII

Tableau des différentes valeurs d'hyperglycémie initiale.

Chien N°	Glyc. init.	Glyc. max.	Durée de l'hyperglyc. max.	Accrois. de la glyc.	Durée totale de l'hyperglyc.
1	1,12	1,26	15 min.	0,14	24 min.
	1,10	1,17	30 min.	0,07	38 min.
	1,09	1,12	15 min.	0,03	46 min.
2	0,90	sans variations durant 15 min.			—
	0,88	0,92	15 min.	0,04	30 min.
	0,92	sans variations durant 15 min.			—
3	1,01	1,04	30 min.	0,03	62 min.
	0,96	1,02	15-30 min.	0,06	41 min.
	0,98	1,02	30 min.	0,04	34 min.
4	0,86	0,96	15 min.	0,10	36 min.
	0,86	0,92	15 min.	0,06	36 min.
	0,89	sans variations durant 15 min.			—
	0,89	0,93	15 min.	0,04	18 min.
	0,91	hypoglycémie immédiate.		—	—
6	0,93	sans variations durant 30 min.			—
	0,99	hypoglycémie immédiate.		—	—
	0,97	1,05	15-30 min.	0,08	60 min.
7	0,89	0,90	15 min.	0,01	30 min.
	0,75	hypoglycémie immédiate.		—	—
	0,79	hypoglycémie immédiate.		—	—

II. — **Etude de quelques facteurs relatifs aux courbes d'hypoglycémie obtenues à l'état normal chez le chien après injection d'insuline par voie hypodermique.**

On verra, dans la thèse de Trinquier, les caractéristiques de ces courbes qui diffèrent nettement de celles obtenues après injection intraveineuse d'insuline. Elles sont d'ampleur beaucoup plus considérable : la ligne d'assimilation

Fig. 8. — Types de courbes à hyperglycémie initiale.

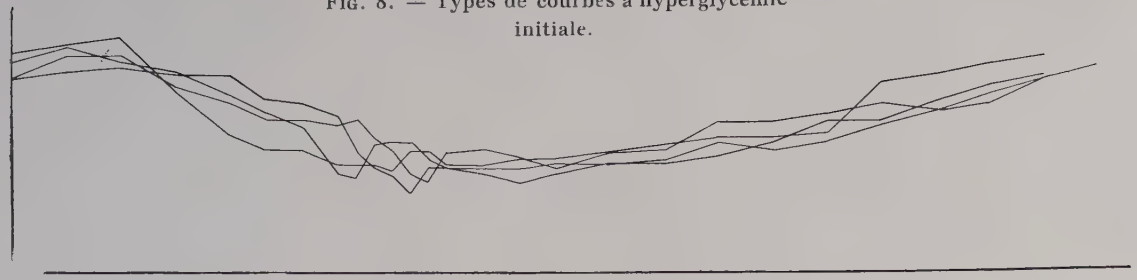


Fig. 9. — Types de courbes à chute retardée.

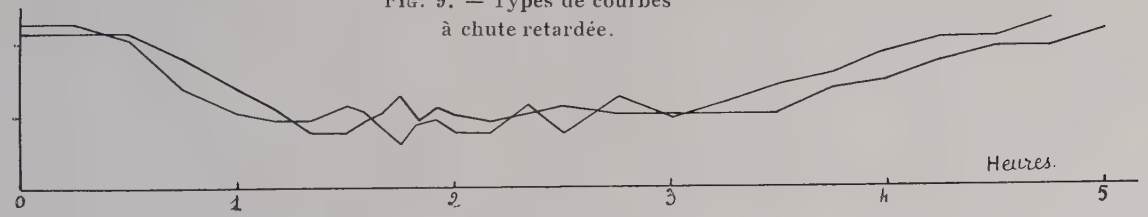
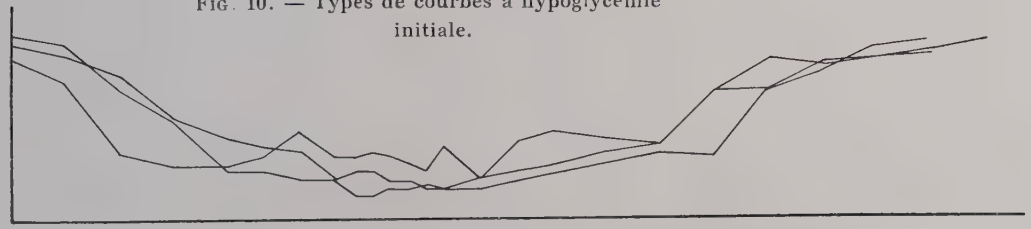


Fig. 10. — Types de courbes à hypoglycémie initiale.



s'inscrit dans un temps plus long, la ligne de restauration fait de même. L'une et l'autre sont beaucoup plus inclinées sur l'horizontale que dans le cas d'injections intraveineuses. Au lieu de présenter une démarcation brusque entre elles sous forme d'un angle aigu, le fond de la courbe s'arrondit. De toute évidence, les réactions du système antagoniste excitées moins brutalement par l'action insulinienne réagissent également plus lentement. Etant donné ce que nous avons dit précédemment sur la valeur de l'angle *a*, il n'est pas étonnant que la ligne de restauration ne présente pas ici d'onde primaire, ni même le plus souvent, de démarcation nette en phases primaire et secondaire, puisque cet angle *a* est très faible. La réaction insulinienne endogène ne saurait être brusque et intense puisque la recharge glycémique s'opère également d'une façon lente et progressive.

Les seuls faits sur lesquels nous désirons attirer l'attention sont les suivants :

1° Hyperglycémie initiale. — Ici, l'hyperglycémie initiale est beaucoup plus constante que dans le cas précédent, comme on peut le voir au tableau 7.

D'après l'aspect de la ligne d'hypoglycémie à son départ, on peut classer ces courbes en trois catégories :

a) Courbes à hyperglycémie initiale (Fig. 8).

b) Courbes à chute retardée (Fig. 9).

c) Courbes à hypoglycémie immédiate (Fig. 10).

2° Index d'assimilation. — Si nous nous rapportons à la définition de cet index : perte p. 100 de glucose par minute, nous devons prendre comme temps d'hypoglycémie, le temps réel et non le temps absolu. Le temps d'assimilation absolue est l'espace de temps compris entre le moment de l'injection et le moment de la chute maxima. Le temps d'assimilation réel est celui qui est compris entre le début de l'hypoglycémie et le moment de chute maxima.

Contrairement à ce qui se passe après les injections intraveineuses, cet index varie considérablement chez le même

chien (50 p. 100) et chez des chiens différents (de 0,29 à 0,90). Il mérite d'autant plus les critiques que nous avons déjà antérieurement formulées à son égard (Voir tableau 8), et nous ne voyons nullement, dans ces conditions, l'intérêt qu'il y a à calculer cette valeur.

TABLEAU VIII

Variations de l'index d'assimilation chez le chien normal.

Courbes N°	Chiens N°						
	1	2	3	4	5	6	7
1	0,70	0,41	0,66	0,66	0,56	0,60	0,90
2	0,63	0,52	0,40	0,66	0,60	0,32	0,88
3	0,94	0,34	0,45	»	0,51	0,41	0,45
Moyennes	0,75	0,42	0,50	0,66	0,55	0,44	0,57
Variations	33 %	34 %	39 %	0 %	15 %	46 %	50 %

Tangente moyenne de la ligne d'assimilation. — Nous savons que c'est la tangente de l'angle moyen que fait la ligne d'assimilation avec l'axe des temps.

L'hyperglycémie initiale perturbe les résultats. Quand il n'y a pas d'hyperglycémie, cette tangente est facile à calculer.

On a : $\frac{\text{Chute maxima (en centigrammes).}}{\text{Temps de cette chute (en minutes).}}$

Lorsqu'il y a hyperglycémie, on peut considérer l'angle depuis le début de l'injection, et dans ce cas, l'équation précédente est valable; ou bien on considère uniquement la ligne descendante au-dessous de la glycémie initiale, on a alors le rapport suivant :

$$\frac{\text{Chute maxima}}{(\text{Temps de chute maxima}) - (\text{Temps d'hyperglycémie}).}$$

Ces résultats sont mentionnés dans le tableau 9, en même temps que le pourcentage de durée de l'hyperglycémie, vis-à-vis du temps total d'assimilation.

TABLEAU IX

VARIATIONS DE LA TANGENTE DE LA LIGNE D'ASSIMILATION CHEZ LE CHIEN NORMAL.

Chien N°	Tg. lg. assim. depuis chute réelle	Tg. lg. assim. depuis le moment de l'inject.	°/₀ du temps d'hyperglyc.
1	0,80	0,61	24,2 %
	0,70	0,44	37,0 %
	1,02	0,56	51,0 %
Moyennes	0,84	0,53	37,4 %
Variations	31 %	27 %	53 %
2	0,38	0,32	14,3 %
	0,49	0,33	31 %
	0,35	0,30	14,3 %
Moyennes	0,41	0,32	20,1 %
Variations	28 %	10 %	56 %
3	0,68	0,29	57,3 %
	0,38	0,25	34,7 %
	0,45	0,30	32,3 %
Moyennes	0,50	0,28	41,4 %
Variations	44 %	17 %	44 %
4	0,53	0,33	36,8 %
	0,54	0,33	38,9 %
Moyennes	0,53	0,33	37,8 %
Variations	2 %	0 %	5 %
5	0,50	0,43	15,0 %
	0,53	0,43	20,0 %
	0,47	0,47	0 %
Moyennes	0,50	0,44	0,11 %
Variations	11 %	8 %	»
6	0,56	0,35	35,7 %
	0,32	0,32	0 %
	0,41	0,20	50,0 %
Moyennes	0,41	0,29	29 %
Variations	42 %	42 %	»
7	0,83	0,55	33,3 %
	0,66	0,66	0 %
	0,35	0,35	0 %
Moyennes	0,61	0,52	11,1 %
Variations	57 %	47 %	»

Nous voyons, d'après le tableau 9, que la tangente, calculée depuis l'injection, est beaucoup plus constante. C'est qu'ici, cette tangente ne dépend que de deux facteurs : la chute maxima et le temps correspondant. Dans l'autre cas, nous avons au contraire trois facteurs : les deux déjà cités et le temps d'hyperglycémie, très inconstant chez le même chien.

On peut toutefois se demander s'il n'y a pas une relation entre la durée de l'hyperglycémie post-insulinique et cette tangente, c'est-à-dire si la chute ne serait pas d'autant plus rapide que l'hyperglycémie serait elle-même plus prolongée.

Si nous revenons à notre tableau, nous voyons en effet, que pour certains chiens à courbes relativement très constantes, les tangentes d'assimilation les plus grandes coïncident avec les plus grandes durées d'hyperglycémie. Par contre, chez les chiens à courbes tourmentées, où l'hyperglycémie initiale est inconstante, les chiffres sont eux-mêmes inconstants. La divergence des résultats proviendrait d'une résorption plus ou moins rapide de l'insuline, malgré les précautions prises.

Trinquier a montré, d'ailleurs, combien tous les caractères de ces courbes étaient variables chez le même chien.

3° Ligne de restauration. — Comme l'a montré Trinquier, elle est généralement assez anguleuse, mais ses irrégularités ne permettent aucune démarcation nette en phases primaire et secondaire, comme pour les courbes intraveineuses. Les ondes ne sont pas isolables.

Ces faits s'expliquent. Pour produire une réaction pancréatique susceptible de s'extérioriser sur la courbe, il faut, en effet, une action hyperglycémiante assez brusque, ainsi que nous l'avons expliqué précédemment dans l'analyse de nos courbes après injection intraveineuse.

Après les injections sous-cutanées, l'hyperglycémie réactionnelle n'atteint pas le degré d'acuité voulu.

Conclusions

Les travaux que nous avons été amené à effectuer chez les chiens normaux, concordent parfaitement avec ceux de Trinquier. Nous y ajouterons toutefois les remarques suivantes :

1° A notre avis et en concordance avec les travaux de Norgaard et Hess Thayssen, la délimitation entre assimilation et restauration, doit toujours se faire au début de la première remontée, et, dans le cas d'un plateau d'hypoglycémie, au début de celui-ci. Si la glycémie est stationnaire, ce n'est pas parce que l'insuline continue à prolonger son action, mais, au contraire, parce que le système de recharge fonctionne mal, comme nous le verrons dans l'étude des chiens à jeun.

2° Indépendamment de la critique de certaines valeurs, telles que l'index d'assimilation, l'aire d'assimilation-minute, l'hyperglycémie initiale, nous nous sommes attaché à montrer l'intérêt des tangentes moyennes des lignes d'assimilation et de restauration qui nous paraissent remarquablement illustrer l'intensité dans le temps des processus auxquels ils correspondent; et surtout nous avons cherché à expliquer les particularités présentées par les lignes de restauration.

Après injection d'insuline par voie intraveineuse, la ligne de restauration fait suite à la ligne d'assimilation en formant avec la ligne des abscisses un angle (angle α) qui est d'autant plus grand que la réaction adrénalino-glycogénique est elle-même plus intense.

Cette réaction déclanche à son tour une vague d'insulinémie endogène dont l'intensité est elle-même proportionnelle à la rapidité et à la puissance de l'action hyperglycémiante. Si cette dernière est rapide et intense (α élevé), le pancréas endocrine, vivement excité, peut exporter de l'insuline en quantité suffisante pour entraîner une phase d'hypoglycémie secondaire (phase de Thayssen) (Type III).

A un degré moindre d'excitation, l'influence de l'insuline endogène ne se fait plus sentir par une onde, mais seulement par un changement dans l'inclinaison de la ligne qui évolue ainsi en deux phases : phase primaire (tangente élevée), correspondant à l'action adrénalino-glycogénique seule; phase secondaire (tangente abaissée) pendant laquelle la recharge glycémique s'effectue plus lentement du fait de l'action insulinique endogène (Type II).

Enfin quand la recharge glycémique s'amorce d'une façon lente et progressive, la réaction pancréatique ne se fait pas ou peu sentir sur la courbe correspondante.

La ligne de restauration permet donc de mesurer la sensibilité vis-à-vis de l'hypoglycémie du système adrénalino-glycogénique de recharge glycémique; et même la réactivité du tissu Langerhansien lorsque, du moins, cette sensibilité du système adrénalino-glycogénique est assez grande pour provoquer une réascension de la glycémie, elle-même assez importante et assez brusque pour déclancher, à son tour, une réaction insulaire.

CHAPITRE III

ETUDE DES VALEURS D'HYPOGLYCEMIE INSULIENNE CHEZ LE CHIEN APRES PANCREATECTOMIE PARTIELLE OU TOTALE

Nous allons étudier successivement les modifications survenant dans l'action de l'insuline chez les chiens ayant subi :

1° Une pancréatectomie totale.

2° Une pancréatectomie partielle.

I. — Etude des courbes obtenues chez le même chien après injection d'une même quantité d'insuline par voie intraveineuse avant et après pancréatectomie totale.

Des études analogues ont été poursuivies chez le chien dépancréaté, dès le début de la découverte de l'insuline, par Banting, Best, Macleod et Markowitch [75], puis par Bliss, Allan [33] et, ensuite, par une foule d'auteurs qui, tous, ont montré que l'hypoglycémie maxima était atteinte en un temps plus long et que la chute maxima était plus grande en valeur absolue. Mais, à notre connaissance, il n'a pas été fait d'étude d'ensemble précise sur toutes les particularités des courbes d'hypoglycémie obtenues après injection d'insuline chez le chien dépancréaté; et c'est pour cela que, poursuivant les études de Trinquier chez le chien normal, nous avons repris la question chez le chien dépancréaté avec la même technique que ce dernier.

Comme, chez l'animal dépancréaté, il est impossible de fixer à priori le temps qu'il faut à la glycémie pour revenir

à son taux initial, nous avons prolongé nos épreuves aussi longtemps que possible, de dix à douze heures.

De ce fait, nous avons été amené à modifier les horaires des prises de sang en les espaçant de dix en dix minutes durant quatre heures, puis de quart d'heure en quart d'heure aussi longtemps que possible.

Les courbes d'hypoglycémie étant, comme nous le verrons, beaucoup plus régulières et beaucoup plus amples chez le chien diabétique que chez le chien normal, l'espacement des prises de sang ne nous a pas empêché de saisir le phénomène dans son intégralité.

Après injection par voie hypodermique, il suffit même dès le début de ne faire des prises de sang que tous les quarts d'heure.

Après avoir relaté succinctement l'observation de nos deux chiens, nous étudierons successivement :

a) Les valeurs d'hypoglycémie obtenues chez le même chien avant et après pancréatectomie, après injection d'insuline par voie intraveineuse.

b) Les valeurs d'hypoglycémie obtenues chez le même chien avant et après pancréatectomie, après injection d'insuline par voie hypodermique.

c) Les différences existant entre les valeurs d'hypoglycémie obtenues chez le chien dépancréaté selon que l'insuline est injectée par l'un ou l'autre procédé.

Observations des Chiens étudiés

Chien 1

Chien griffon, du poids de 17 kg. 800, en très bon état. A subi, à l'état normal, l'épreuve d'hypoglycémie par voie intraveineuse et hypodermique en février 1933.

Pancréatectomie, le 2 mars 1933.

On répète l'épreuve d'hypoglycémie :

a) Par voie intraveineuse les : 3, 6, 10, 12, 20 mars. Courbes n°s 0, I, II, III, IV, soit : un, quatre, huit, dix et dix-huit jours après l'opération.

b) Par voie hypodermique les : 4, 7, 14, 16 mars. Courbes n^{os} 0, I, II, III, soit : deux, cinq, douze, quatorze jours après l'opération.

Les Courbes n° 0, effectuées le lendemain et le surlendemain de l'opération, ne peuvent servir de test entier d'appréciation, car nous ne les avons pas prolongées pendant assez longtemps.

Une fois cette série d'expériences terminée, nous avons laissé le chien un certain temps sans effectuer de courbes; durant cette période, il a reçu quotidiennement vingt unités d'insuline par voie hypodermique, injectée en deux fois au moment de ses repas.

La ration quotidienne se composait de 300 grammes de pain et de 300 grammes de viande avec du ClNa. Ultérieurement, on ajouta 20 grammes de pancréatine. Les selles sont abondantes, fluides, mal odorantes. Le chien maigrit régulièrement, boit abondamment. Ses urines contiennent, d'une façon intermittente, des quantités plus ou moins grandes de glucose.

A partir du 10 avril 1933, soit trente-neuf jours après l'opération, on recommence les épreuves d'hypoglycémie après injection d'insuline par voie intraveineuse (Courbe n° V), le 11 avril, et par voie hypodermique (Courbe n° IV), le 10 avril.

Le chien était à ce moment dans un état cachectique très prononcé, se traînait à peine; cependant sa glycémie était alors à des taux voisins de la normale, et l'animal n'urinait pas de sucre. Il présentait alors une sensibilité très grande à l'insuline, à tel point, qu'au cours des deux épreuves, il fit chaque fois des convulsions par hypoglycémie : dans un cas, on fut obligé d'administrer du glucose et d'interrompre l'expérience, dans l'autre, celles-ci cessèrent spontanément sans qu'on fût obligé d'administrer du sérum glucosé, et on put continuer à observer la glycémie pendant plusieurs heures.

Bien que l'ensemble de l'épreuve ait duré dix heures depuis le début de l'injection d'insuline, nous n'avons pas pu voir cependant le taux du sucre sanguin revenir à son niveau initial, la ligne de restauration de la courbe d'hypoglycémie affectant une allure traînante par épuisement des réserves glycogéniques.

L'animal est mort, d'ailleurs, quelques jours après au cours

de la nuit, de coma, bien que, cependant, on n'ait injecté la veille au soir que dix unités d'insuline, avant la soupe, comme d'habitude. Le chien ne pesait alors que 12 kilos au lieu de 17 kg. 800. Il avait perdu 5 kg. 800 dans l'espace de quarante-cinq jours.

Chien 4

Chien de chasse, poil ras, poids 18 kg. 600, en très bon état. A subi l'épreuve d'hypoglycémie à l'état normal au début de mars 1933. Ces courbes, étant d'une très grande régularité, nous n'avons pas cru devoir répéter une troisième fois les expériences.

Pancréatectomie, le 23 mai 1933.

A subi l'épreuve d'hypoglycémie :

a) Par voie intraveineuse : les 24, 29 mai, 2 et 9 juin (Courbes n^{os} I, II, III, IV), soit : un, six, dix et dix-sept jours après l'opération.

b) Par voie hypodermique : les 25 et 31 mai (Courbes n^{os} I, II), soit deux et huit jours après l'opération.

Traitement : L'animal reçoit 300 grammes de pain et 300 grammes de déchets de viande par jour. Les premiers jours après l'opération, le chien reçut quotidiennement quinze unités d'insuline. Mais vu la teneur de glucose urinaire, on lui injecta ensuite 22 unités. Malgré cette dose forte, sa glycémie à jeun et la glycosurie restèrent d'ailleurs très élevées. L'animal maigrit très rapidement, devint cachectique et mourut durant la nuit, dix-sept jours après la pancréatectomie du fait de son diabète.

A. — Etude des valeurs d'hypoglycémie obtenues chez le même chien après injection intraveineuse d'insuline avant et après pancréatectomie.

Comme on le voit dans les observations précédentes, nous avons effectué des courbes dès le lendemain de la pancréatectomie. Les modifications que nous avons observées sont déjà très importantes, mais elles s'accusent considérablement à partir du surlendemain; ceci vient de ce que l'état diabétique n'est pas encore stabilisé à cette époque, comme

le montre l'étude de la glycémie. Nous avons, en effet, lors de l'épreuve pratiquée le lendemain de l'opération, suivi les variations de cette glycémie, après la fin de l'hypoglycémie post-insulinienne pendant plusieurs heures, et nous avons constaté que le taux du sucre sanguin, après être revenu à son niveau de départ initial, le dépassait et montait progressivement. Ainsi chez le chien 4 (Courbe 1) comme on peut le voir dans le Tableau 10 la glycémie revint à son point de départ (2 g. 7), en 230 minutes, puis elle passa à 3 g. 07, 3 g. 11 et 3 g. 20; le lendemain matin, cet animal avait une glycémie à jeun de 4 g. 30; une épreuve d'hypoglycémie insulinique faite à ce moment, nous donna une courbe tout à fait caractéristique de l'état diabétique, et telle que nous avons pu la retrouver par la suite, régulièrement.

TABLEAU X

Courbe I Chien 4; Glycémies après le retour a la valeur initiale

Temps	0	250	255	270	285	300	330	360	390	450
Glyc.	2,97	2,97	3,07	3,03	3,07	3,07	3,07	3,07	3,11	3,20

Ceci nous paraît montrer que l'état de perturbation survenu dans le métabolisme du sucre, du fait de la pancréatectomie totale, met environ quarante-huit heures pour atteindre son plein effet. C'est surtout en nous basant sur les courbes obtenues à ce moment que nous étudierons les modifications produites dans l'action hypoglycémiante de l'insuline par la suppression du pancréas.

1° Ligne générale. — Ce qui frappe à première vue lorsqu'on considère les courbes obtenues avant et après pancréatectomie chez le même chien, c'est l'amplitude considérablement augmentée de ces dernières et leur régularité

beaucoup plus grande qu'à l'état normal, avec absence de toute dent de scie.

De même qu'à l'état normal, cette ligne présente ses deux parties caractéristiques : la ligne descendante ou d'assimilation, la ligne remontante ou de restauration, réserve faite de l'augmentation très importante de l'amplitude. La ligne d'assimilation a la même allure générale qu'à l'état normal; mais la ligne de restauration est différente, elle continue insensiblement la première sans former d'angle *a* comme à l'état normal. Le fond de la courbe est ainsi adouci, incurvé. La réascension est lente et progressive, sans présenter aucun incident. Il n'y a aucune démarcation possible entre les lignes de restauration primaire et secondaire.

Norgaard et Hess Thayssen obtinrent des courbes analogues dans des cas de diabète grave chez l'homme. Par contre, dans les diabètes légers, l'allure générale de la courbe d'hypoglycémie se rapproche du type normal; l'angle formé par les lignes montante et descendante se précise. Les lignes, surtout l'ascendante, sont irrégulières.

Chez nos chiens dépancréatés, parvenus à l'état cachectique, l'allure de la courbe d'hypoglycémie se modifie dans sa ligne de restauration qui s'affaisse et tend de plus en plus vers l'horizontale, par trouble prononcé du système de recharge glycémique.

2° Hyperglycémie initiale. — On ne constate pas plus d'hyperglycémie initiale après la pancréatectomie qu'avant elle.

3° Chute maxima (Voir Tableau 11). — On constate une augmentation considérable de la chute maxima, qui passe en moyenne, de 0,43 à 1,57 pour le chien 1 et de 0,34 à 1,49 pour le chien 4.

Cette chute considérable s'observe aussi chez les individus diabétiques. Même avec dose faible d'insuline, la chute peut être telle que le sujet arrive à faire des accidents d'hypoglycémie. Les chiffres que nous avons obtenus sont en

parfait accord avec ceux trouvés par Norgaard et Thayssen. Chez l'homme, disent ces auteurs, la chute maxima de la glycémie dépend largement de la valeur initiale de la glycémie.

Pour des glycémies de 2,00 à 2,50 la chute est de 1,30.

Pour des glycémies de 1,50 à 2,00 la chute est de 1,05.

Pour des glycémies de 1,10 à 1,50 la chute est de 0,75.

Ces faits avaient été signalés par Radoslaw et par Freise et Choremis.

TABLEAU XI

VARIATIONS DES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE AVANT ET APRÈS PANCRÉATECTOMIE

Chiens N°	Courbes N°	Glyc. initiale		Chute max.		Pourcentage de chute maxima		Temps d'assimilation	
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
1	0	»	2,68	»	1,25	»	0,46	»	70
	1	1,11	2,68	0,46	1,75	0,41	0,65	35	120
	2	1,09	3,30	0,38	1,85	0,35	0,56	35	110
	3	1,14	2,48	0,47	1,45	0,41	0,58	35	150
	4	»	2,17	»	1,58	»	0,73	»	165
	5	»	0,81	»	sup. à 0,52	»	0,64	»	sup. à 90
4	1	0,85	2,97	0,34	0,83	0,40	0,28	25	110
	2	0,85	4,51	0,34	1,61	0,40	0,37	25	110
	3	»	4,12	»	1,93	»	0,47	»	120
	4	»	4,04	»	1,62	»	0,40	»	120

4° POURCENTAGE DE CHUTE MAXIMA (Tableau 11.). — Il ne varie pas ou très peu et se trouve être à peu près le même après comme avant la pancréatectomie.

Norgaard et Hess Thayssen ont trouvé également que le pourcentage de chute, dans des conditions expérimentales analogues, était le même chez les diabétiques et chez les sujets normaux (56 p. 100 dans les deux cas). Labbé [63] et ses collaborateurs ont trouvé un pourcentage de 43 p. 100 pour les diabétiques graves, et de 49 p. 100 pour les sujets normaux.

Le pourcentage de chute maxima nous paraît avoir moins

d'intérêt que la chute maxima elle-même, en regard de l'importance des phénomènes d'assimilation déclanchés par l'insuline. Mais le fait qu'il ne varie pas lorsqu'il y a une forte hyperglycémie, alors que la chute maxima augmente considérablement, indique bien que cette augmentation de la chute maxima est fonction de l'hyperglycémie.

5° Temps de chute maxima ou temps d'assimilation (Voir Tableau 11). — Le temps d'assimilation est beaucoup plus important après qu'avant la pancréatectomie. Il est en moyenne quatre à cinq fois plus grand. Contrairement à la chute maxima, il est le même quel que soit le taux de la glycémie initiale. Ce fait a déjà été mentionné par Norgaard et Thayssen, chez l'homme. La plus grande différence entre l'effet de l'insuline chez les diabétiques et les sujets normaux est, disent-ils, en accord avec les résultats de Csepai et Ernst, une plus longue durée de l'assimilation. La chute maxima de la glycémie est atteinte beaucoup plus tard chez les diabétiques. Selon la gravité du diabète, ils trouvent des valeurs comprises entre la vingt-cinquième minute (sujets normaux) et la cent cinquantième minute.

Chez nos chiens, nous avons trouvé des temps compris entre cent dix et cent soixante-cinq minutes, ce qui correspond aux valeurs trouvées par les auteurs précédents. Dans les cas de diabète humain les plus graves, ainsi que ces auteurs l'ont constaté également chez l'homme, nous avons observé expérimentalement, chez le chien, qu'il n'y a pas de rapport entre la valeur de la glycémie initiale et le temps de chute maxima. L'indépendance de ce facteur vis-à-vis de cette hyperglycémie initiale est un fait capital à retenir sur lequel nous reviendrons.

Nous devons faire remarquer d'ores et déjà que chez le chien 1, lors d'une épreuve faite, alors que l'animal était cachectique, nous avons obtenu une courbe se différenciant de celles antérieurement observées chez le même animal,

avant que cette cachexie n'apparaisse, en ce que le processus de restauration s'est effectué avec une extrême lenteur, du fait de l'épuisement des réserves glycogéniques. Nous reviendrons également sur ce sujet plus loin.

Le temps d'hypoglycémie maxima s'est trouvé, cette fois-là, un peu plus grand que lors des épreuves effectuées antérieurement chez le même animal. Nous pensons que cet allongement est dû à un retard dans le déclanchement du facteur de restauration (cent soixante-cinq minutes au lieu de cent vingt à cent cinquante. Courbe IV, Tableau 11) ce qui indique que la déficience du processus de recharge glycémique peut contribuer à augmenter le temps pendant lequel l'action hypoglycémiante de l'insuline se fait sentir. *L'augmentation du temps d'hypoglycémie maxima est tout à fait caractéristique de l'état diabétique par pancréatectomie.* Nous allons voir en effet, que, dans les premières semaines qui suivent l'intervention, la recharge glycémique n'est pas troublée; et déjà cependant le temps d'hypoglycémie maxima est très augmenté.

6° Vitesse de chute de la glycémie. — Tangente de la ligne d'assimilation. — Cette vitesse peut être concrétisée en étudiant la tangente de l'angle formé par la direction de la ligne d'assimilation avec l'axe des temps.

En pratique, c'est le rapport : $\frac{\text{chute maxima}}{\text{temps d'assimilation}}$

7° Tangente moyenne. — A première vue les chiffres obtenus (Voir Tableau 12) semblent contradictoires, puisqu'après pancréatectomie, nous obtenons chez le même chien, tantôt des valeurs plus grandes, et tantôt des valeurs plus faibles que celles qui ont été enregistrées avant l'opération. Ces faits s'expliquent aisément, si on effectue un tableau des valeurs des tangentes, prises en fonction de la glycémie initiale (Tableau 13). On constate alors que la tangente est d'autant plus grande que la glycémie elle-

même est plus forte; ce qui se conçoit, puisque le temps d'hypoglycémie maxima ne varie pas quelle que soit la valeur de la glycémie initiale.

La tangente de la ligne d'assimilation donnant une idée de l'intensité du processus d'assimilation dans le temps, le phénomène précédent montre donc que l'intensité de l'assimilation, produite par l'insuline, est d'autant plus grande que l'hyperglycémie est elle-même plus forte. Celle-ci entraîne, par voie de conséquence, l'accroissement de l'activité de l'insuline en intensité, comme elle le fait en valeur absolue, ainsi que nous l'avons vu à propos de la chute maxima.

TABLEAU XII

VARIATIONS DES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE AVANT ET APRÈS PANCRÉATECTOMIE

Chiens N°s	Courbes N°s	Tg. lg. assimilation		Index assimilation		Aire d'assimilation	
		avant	après	avant	après	avant	après
1	0	»	1,70	»	0,65	»	44,35
	1	1,31	1,44	1,17	0,54	4,13	113,32
	2	1,09	1,68	1,00	0,52	5,81	114,54
	3	1,35	0,96	1,17	0,39	7,21	136,35
	4	»	1,05	»	0,48	»	145,70
	5	»	0,57	»	»	»	27,00
4	1	1,36	0,75	1,60	0,25	4,15	44,80
	2	1,36	1,34	1,60	0,31	4,70	135,81
	3	»	1,60	»	0,39	»	142,32
	4	»	1,47	»	0,33	»	131,10

8° INDEX D'ASSIMILATION. — Norgaard et Hess Thaysen [84] ont établi que, d'un individu à l'autre, cet index varie de 1,7 à 3,33, alors que chez le même individu, il est relativement fixe; il ne varie que de 15 p. 100 (Homme) et de 18 p. 100 (Femme). Ces auteurs ont montré, en outre, que chez l'individu diabétique, il est fortement abaissé, et cela d'autant plus qu'il s'agit d'un diabète avec tolérance aux hydrates de carbone plus basse. Selon la valeur de cet

index, ils classent les diabétiques en trois catégories, ce qu'ils taxent eux-mêmes, d'ailleurs, d'arbitraire.

Premier groupe : Index compris entre 2,1 et 1,0. Traitement sans insuline.

Deuxième groupe : Index compris entre 1,0 et 0,7. Traitement avec un peu d'insuline.

Troisième groupe : Index compris entre 0,7 et 0,3. Traitement avec beaucoup d'insuline.

TABLEAU XIII

TABLEAU DES DIFFÉRENTS FACTEURS RANGÉS EN FONCTION DE LA GLYCÉMIE INITIALE APRÈS PANCRÉATECTOMIE CHEZ LE CHIEN N° 1.

Courbes N°s	Glyc. init.	Chute max.	% chute max.	Tg. lg. assim	Index assim.	Aire d'assimilation	
						Totale	Minute
2	3,30	1,85	0,56	1,68	0,52	114,54	1,040
1	2,68	1,75	0,65	1,44	0,54	115,32	0,961
3	2,48	1,45	0,58	0,96	0,39	136,35	0,810
4	2,17	1,58	0,73	1,05	0,48	145,70	0,970
5	0,81	0,50	0,50	0,58	»	27,00	0,300

Cet index fut déterminé en fonction d'une alimentation calorique constante et d'un taux d'hydrates de carbone déterminé de telle façon que, sous l'influence de l'insuline injectée, les urines du matin fussent dépourvues de sucre. Les résultats, dans ces conditions, sont comparables pour les différents types de diabétiques.

Chez nos chiens, nous avons trouvé à l'état normal, un index de 1,17 (chien 1) et de 1,60 (chien 4), compris dans les mêmes limites que pour les individus normaux. Après pancréatectomie, nous avons obtenu les chiffres moyens de 0,50 (chien 1) et de 0,32 (chien 4).

Notons que, pour le chien 1, le lendemain de l'opération, on avait un index intermédiaire, soit : 0,65.

Donc nos chiens se classent dans la dernière catégorie de Norgaard et Hess Thayssen, comme on devait s'y attendre,

Nous rappelons ici qu'à notre point de vue l'abaissement de l'index d'assimilation ne signifie pas que l'insuline agisse moins bien que chez le sujet normal; car il ne tient compte que du pourcentage de chute et non de la chute réelle qui, seule, illustre bien l'importance des phénomènes d'assimilation déclanchés par l'insuline.

D'autre part, l'abaissement de l'index après pancréatectomie, n'est pas dû à une variation dans le pourcentage de chute maxima qui reste à peu près le même, mais à une augmentation du temps dans lequel cette hypoglycémie maxima s'inscrit. Dans ces conditions, nous ne voyons pas ce que le calcul de l'index d'assimilation ajoute à la notion qui paraît se suffire à elle-même du temps d'hypoglycémie maxima.

Nous avons déjà dit que l'augmentation considérable de ce temps nous paraît être une conséquence fondamentale de cet état diabétique.

9° Aire d'assimilation. — Le Tableau 12 montre l'augmentation considérable de l'aire d'assimilation. Pour le chien 1 cette augmentation est d'environ vingt fois, et pour le chien 4, de trente fois. Ceci indique que l'activité de l'insuline est singulièrement plus grande chez l'animal diabétique que chez l'animal normal.

On peut voir dans le Tableau 12 que, lors de la cinquième expérience réalisée chez le chien 1, l'aire d'hypoglycémie fut considérablement diminuée (27 cm^2 au lieu de 120 en moyenne). Ceci s'explique, car sous l'influence d'un traitement à l'insuline, la glycémie avait été ramenée à sa valeur normale (0,81 au lieu de 2,50 à 3,30 g.). Il est cependant remarquable, que, malgré cette valeur normale de la glycémie initiale, l'aire d'assimilation se trouvait encore notablement augmentée (27 cm^2 au lieu de 4 à 7 cm^2 normalement), quoique cependant moins que lorsque la glycémie était plus élevée. Ceci vient de ce que le temps d'hypoglycémie maxima est resté le même. Nous avons

vu, en effet, qu'il ne varie pas avec la ligne d'hypoglycémie initiale. Ceci montre que, si le taux de cette hyperglycémie initiale influe sur la valeur d'assimilation, ce qui est évident puisqu'elle influe sur la valeur de la chute maxima, l'accroissement de l'activité de l'insuline ne dépend cependant pas uniquement de ce facteur.

10° Ligne de restauration.. — Le fait dominant consiste dans l'absence de toute démarcation entre les lignes primaire et secondaire et la suppression de l'onde réactionnelle de Thayssen. Cet auteur a fait la même constatation chez les diabétiques graves, sans pouvoir l'expliquer; tandis que dans les cas de diabètes bénins, la démarcation reste possible.

Ce phénomène nous paraît illustrer remarquablement l'interprétation que nous avons donnée des particularités de la ligne de restauration chez le chien normal. On se rappelle que nous avons expliqué le changement de l'allure de la ligne de recharge glycémique par le freinage exercé par l'insuline endogène sur l'action hyperglycémiante du système adrénalino-glycogénique, freinage qui peut être tel, quand l'excitation produite par ce système est suffisante pour qu'une onde d'hypoglycémie puisse s'inscrire sur la ligne de recharge glycémique.

La suppression de ces différents accidents après ablation du pancréas nous paraît confirmer entièrement notre manière de voir.

11° Tangente de l'angle moyen de la ligne de restauration. — L'examen du Tableau 15 montre que cette tangente est restée sensiblement la même après comme avant la pancréatectomie chez le chien 1. Ceci montre que la recharge glycémique n'a pas été modifiée par l'intervention. Il est à noter, d'ailleurs, que, chez cet animal à l'état normal, la ligne de restauration avait affecté l'allure du type II, caractéristique, d'après notre conception, d'un système adrénalino-glycogénique peu excitable.

Chez le chien 4, nous avons obtenu, au contraire, avant l'intervention, une ligne de recharge glycémique du type III, caractéristique d'un système surrénalo-glycogénique particulièrement énergique, mais aussi d'un pancréas endocrinien très excitable. La courbe de restauration présentait ainsi une onde primaire très accentuée, ce qui fait qu'en définitive, la tangente de la ligne d'assimilation, qui exprime une moyenne, restait assez basse.

Mais il était à prévoir que, libéré de la réaction insulaire, le système adrénalino-glycogénique allait reprendre tout son effet et, par suite, relever considérablement la tangente moyenne. Effectivement, nous voyons, après la pancréatectomie, cette tangente passer de 0,24 à 1,55 en moyenne. Cette particularité montre bien la justesse de notre interprétation en ce qui concerne la signification des phases primaire et secondaire, ainsi que des phases de Thayssen, lors de la restauration.

Les observations précédentes montrent ainsi que la recharge glycémique n'est pas entravée après pancréatectomie. Cependant, chez le chien 1, une courbe effectuée après injection intraveineuse d'insuline, alors que l'animal était dans un état cachectique, a dû être interrompue par suite d'accidents hypoglycémiques; ce qui nous permet de penser que le système surrénalo-glycogénique se trouvait à ce moment déficient, vraisemblablement par épuisement des réserves glycogéniques.

Une courbe, effectuée d'ailleurs peu auparavant, après injection sous-cutanée, montre une allure traînante de la ligne de restauration, semblable à celle que nous avons observée chez nos animaux soumis au jeûne prolongé, comme nous le verrons plus loin.

12° Aire de restauration. — Elle est augmentée de quinze fois en moyenne par rapport à ce qu'elle était avant la pancréatectomie (Voir Tableau 15). Cette augmentation est du même ordre de grandeur que celle de l'aire d'assimilation, quoiqu'elle soit un peu moins importante.

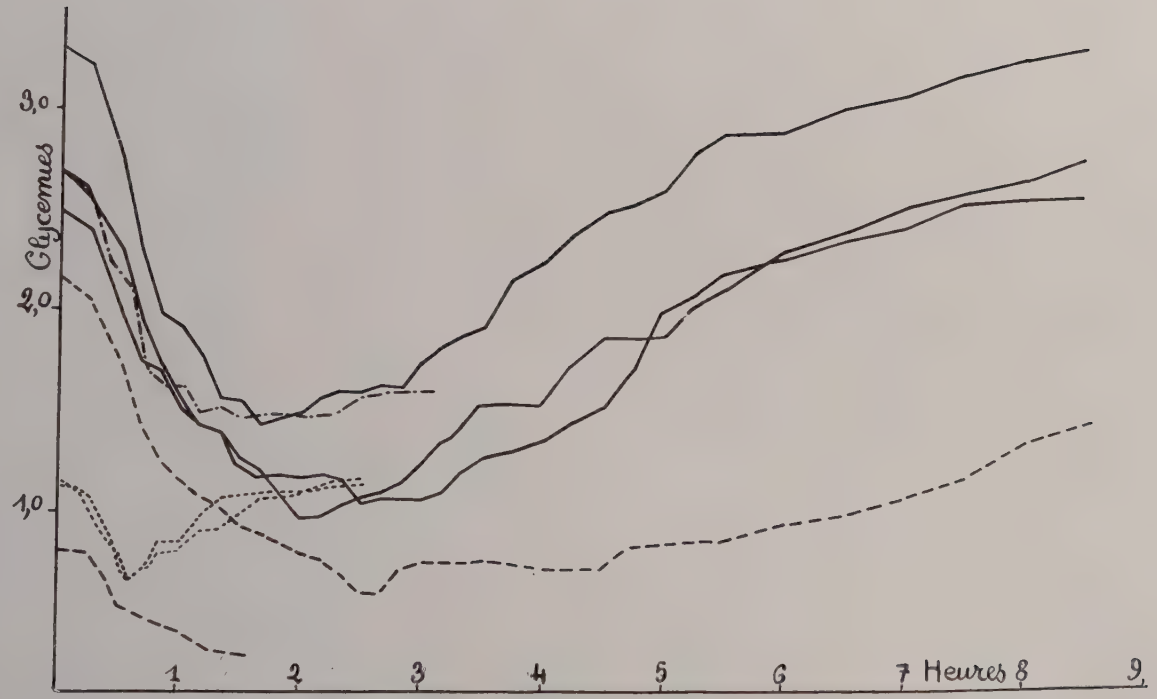


FIG. 11. — Courbes d'hypoglycémie post-insulinique effectuées chez le chien n° 1 après injection intraveineuse d'insuline : - (en pointillés) chez le chien normal : - (en traits mixtes) le lendemain même de l'opération (courbe n° 0) : - (en traits pleins) les jours suivants la pancréatectomie (courbes n°s 1, 2, 3) : - (en tirets) chezle chien devenu cachectique (courbes n°s 4 et 5).

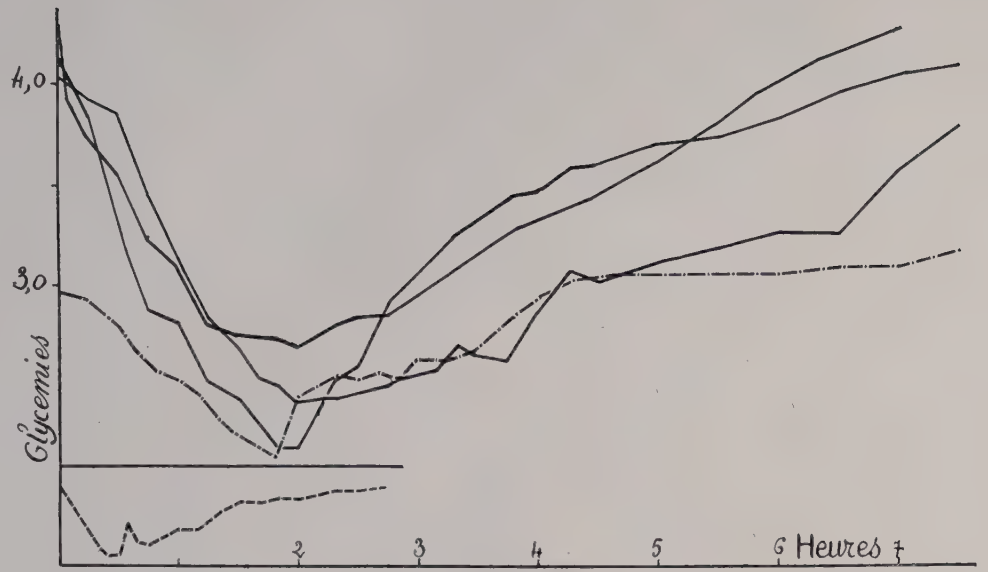


FIG. 12. — Courbes d'hypoglycémie effectuées chez le chien n° 4 après injection intraveineuse d'insuline : - (en tirets) type de courbe chez le chien normal : - (en traits mixtes) le lendemain de la pancréatectomie courbe n° 1 : - (en traits pleins) les jours suivants de l'opération.

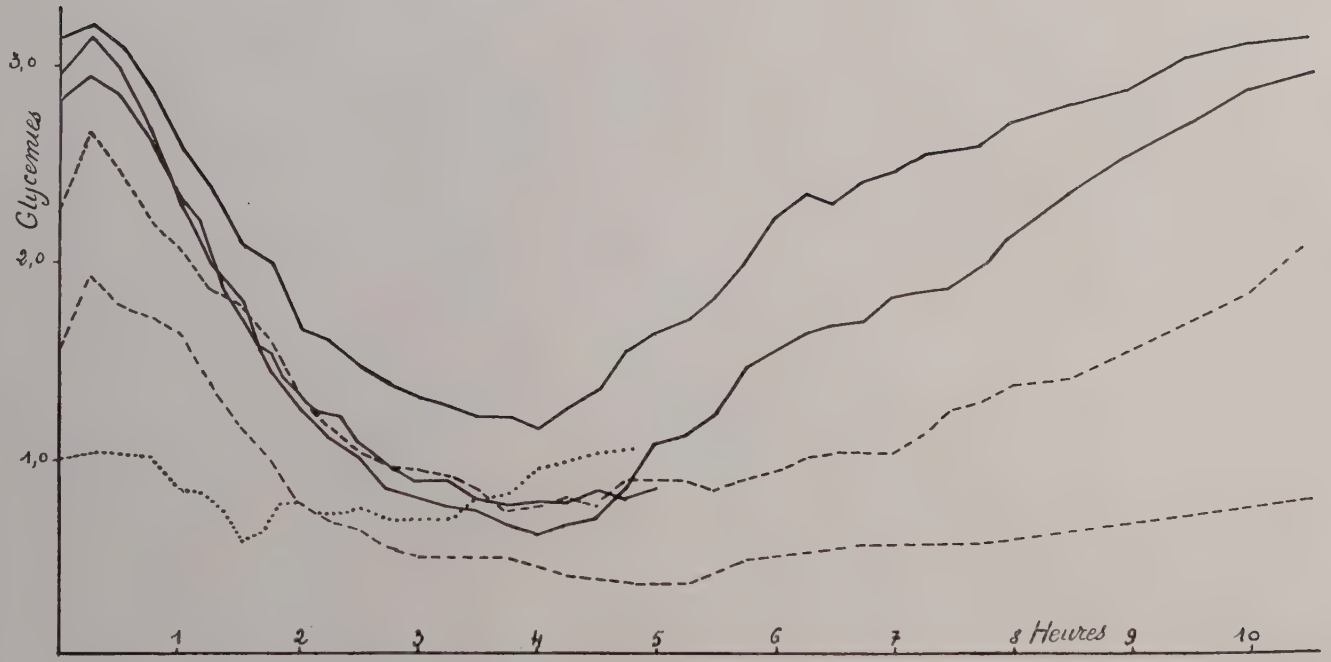


FIG. 13. — Courbes d'hpoglycémie post-insulinique effectuées chez le chien n° 1 après injection hypodermique d'insuline : - (en pointillés) type de courbe obtenue chez le chien à l'état normal : - (en traits pleins) courbes obtenues immédiatement après la pancréatectomie : - (en tirets) courbes obtenues chez le chien devenu cachectique.

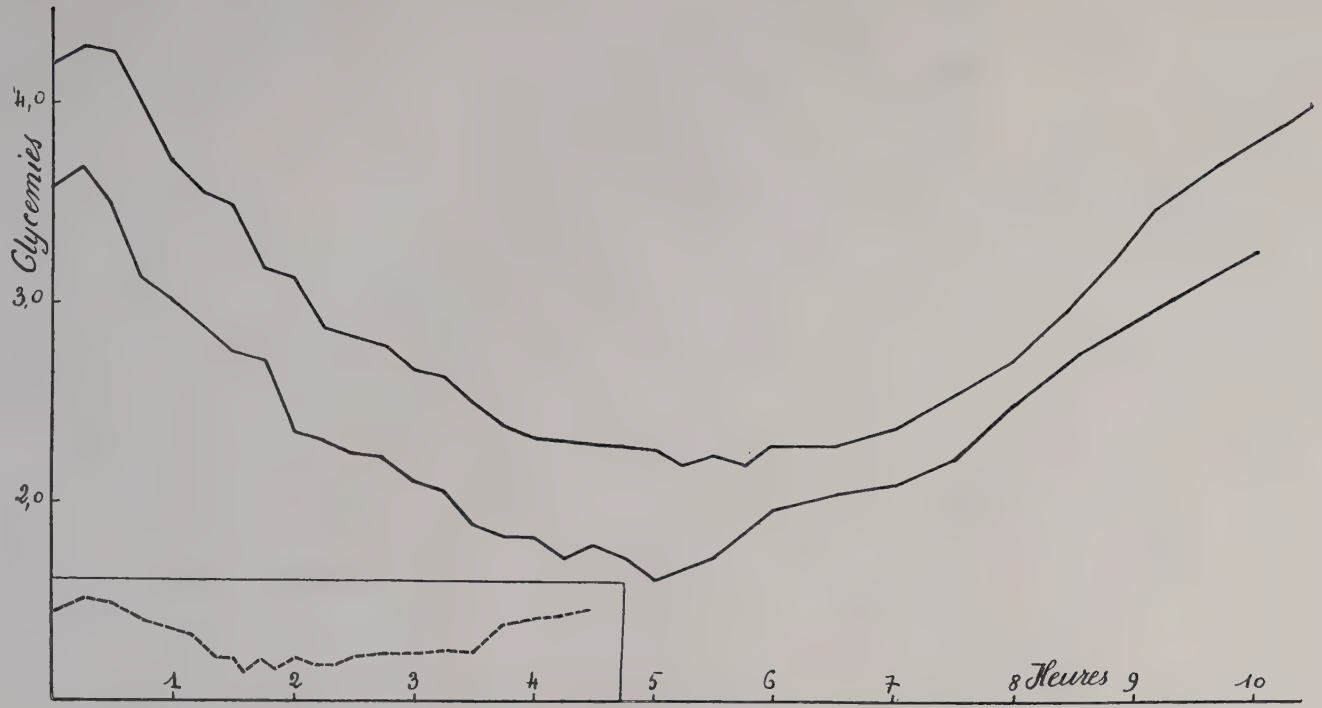


FIG. 14. — Courbes d'hypoglycémie post-insulinique obtenues chez le chien 4 après injection hypodermique d'insuline : - (en tirets) à l'état normal - (en traits pleins) après pancréatectomie.

13° Aire d'hypoglycémie. — Elle est en moyenne dix-sept fois ce qu'elle était avant la pancréatectomie. Ce fait illustre bien d'une manière globale l'importance des modifications survenues dans l'action de l'insuline sous l'influence de la dépancréatisation (Voir Tableau 14).

TABLEAU XIV

Variations des valeurs d'hypoglycémie avant et après pancréatectomie

Chiens N°s	Courbes N°s	Temps d'hypoglycémie		Aire d'hypoglycémie totale	
		avant	après	avant	après
1	1	135	480	25,38	397,94
	2	105	510	20,58	435,64
	3	135	480	23,36	360,47
	4	»	590	»	578,28
4	1	165	250	20,96	95,61
	2	165	415	21,48	374,44
	3	»	430	»	336,56
	4	»	430	»	365,67

TABLEAU XV

Variations des valeurs d'hypoglycémie avant et après pancréatectomie

Chiens N°s	Courbes N°s	Tg. ligne restauration		Aire de restauration totale	
		avant	après	avant	après
1	1	0,46	0,41	21,25	282,62
	2	0,54	0,46	14,77	321,10
	3	0,47	0,40	16,15	224,10
	4	»	0,33	»	432,50
4	1	0,24	0,75	16,81	50,81
	2	0,24	1,34	16,78	238,63
	3	»	1,60	»	294,24
	4	»	1,47	»	234,60

B. — Etude des valeurs d'hypoglycémie obtenues chez le même chien après injection hypodermique d'insuline avant et après pancréatectomie.

1° Ligne générale. — Ici aussi, on observe une augmentation considérable de l'amplitude de la courbe. De même qu'après injection intraveineuse, cette ligne est également très régulière, ne présentant pour ainsi dire aucune oscillation.

La ligne de restauration faisant suite insensiblement à la ligne d'assimilation, ces deux lignes se trouvent réunies par une sorte de plateau d'hypoglycémie très légèrement incurvé.

2° Hyperglycémie initiale. — Elle persiste après pancréatectomie, mais elle est d'autant moins élevée et d'autant moins durable que la glycémie initiale est plus haute, comme si la réaction de l'organisme se trouvait limitée de ce fait. D'une manière générale, d'ailleurs, elle dure

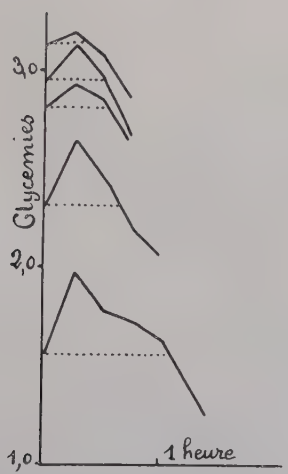


Fig. 15. — Hyperglycémie initiale des courbes d'hypoglycémie post-insulinique obtenues après injection d'insuline par voie sous cutanée chez le chien n° 1 après pancréatectomie.

proportionnellement moins qu'à l'état normal, et d'autant moins que la glycémie initiale est plus grande (Voir Tableau 16, et schéma 15).

TABLEAU XVI

HYPERGLYCÉMIES POST-INSULINIENNES CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ RANGÉES EN FONCTION DE LA GLYCÉMIE INITIALE.

Chiens N°	Courbes N°	Glyc. init.	Glyc. max.	Temps hyper. max.	Augmen. max. de la glyc.	Durée hyper. totale	Aire hyperg. totale en cm²
1	2	3,15	3,21	15	0,06	23	0,69
	1	2,96	3,14	15	0,18	31	2,86
	0	2,82	2,96	15	0,14	33	2,46
	3	2,26	2,66	15	0,40	43	6,00
	4	1,56	1,92	15	0,36	64	11,76
4	1	4,30	4,29	15	0,09	32	1,60
	2	3,59	3,69	15	0,10	23	1,10

3° CHUTE MAXIMA. — Comme le montrent les Tableaux 19 et 22, elle a considérablement augmenté et d'autant plus que la glycémie initiale est plus haute. Mais elle est encore très importante pour des glycémies initiales basses. Ainsi chez le chien 1, durant une épreuve effectuée à partir d'une glycémie de 1 g. 56, le chien a présenté des symptômes de convulsions, de la deux cent cinquantième à la trois cent quinzième minute. Les prises de sang purent néanmoins être effectuées et la courbe continuée sans injection de glucose. La glycémie tomba jusqu'à 0 g. 36.

4° POURCENTAGE DE CHUTE MAXIMA. — Contrairement à ce que nous avons observé après les injections intraveineuses, le pourcentage de chute maxima est nettement accru après

les injections sous-cutanées, et cet accroissement est indépendant du taux de la glycémie initiale (Voir Tableau 17).

5° Temps d'hypoglycémie maxima. — Il y a lieu de distinguer, comme nous l'avons déjà fait précédemment, le temps d'hypoglycémie maxima total et le temps d'hypoglycémie maxima réel; le premier comprend l'espace écoulé entre le moment de l'injection et celui où la glycémie atteint son taux le plus bas; mais dans cet intervalle s'inscrit la phase d'hyperglycémie initiale, de telle sorte que le temps d'hypoglycémie maxima réel comprend le temps qui s'écoule entre le moment où la glycémie est revenue, après cette phase d'élévation, à son taux initial, et le moment où elle atteint sa valeur la plus basse.

TABLEAU XVII

Valeurs des temps de chute maxima après pancréatectomie.

Chiens N°s	Courbes N°s	Temps de chute max.		Temps d'hypogl. max. réel	
		avant	après	avant	après
1	0	»	225	»	192
	1	95	240	71	209
	2	100	240	62	217
	3	90	225	44	182
	4	»	315	»	252
4	1	95	315	59	282
	2	95	300	59	278

Le Tableau 17 montre que ces différentes valeurs sont très accrues après la pancréatectomie. Chez le chien 1, alors que la glycémie était basse (Courbe IV), l'animal étant d'ailleurs cachectique, le temps de chute maxima fut encore plus long que lorsque la glycémie était haute (Courbes n°s 0, I, II, III); mais cette différence est due d'une part à ce que, comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperglycémie initiale a été dans ces cas plus prolongée; et d'autre part, vraisemblablement aussi, à ce que le processus

de recharge glycémique a été retardé. Nous verrons, en effet, par l'analyse de la phase de restauration que, dans ce cas, celle-ci s'est révélée très troublée à ce moment, du fait de l'épuisement des réserves glycogéniques. Nous avons déjà fait d'ailleurs la même constatation, à propos de ce chien, lors de l'examen des courbes obtenues après injection d'insuline dans les veines.

L'augmentation du temps d'hypoglycémie maxima chez le chien dépancréaté se retrouve après les injections sous-cutanées comme après les injections intraveineuses d'insuline. Dans un cas comme dans l'autre, cette augmentation est indépendante du degré d'hyperglycémie initial. Dans un cas comme dans l'autre elle peut être légèrement accentuée du fait d'un trouble survenu dans la recharge glycémique, par épuisement des réserves glycogéniques. Mais à priori, cet accroissement, qui est caractéristique de l'état diabétique, ne semble pas pouvoir s'expliquer uniquement par un retard apporté au processus de restauration, qui, réserve faite des cas dans lesquels les animaux étaient cachectisés, semble s'effectuer d'une façon normale. C'est du moins ce que nous avons vu lors de l'analyse des courbes obtenues après injection intraveineuse. C'est encore ce que nous verrons tout à l'heure dans l'analyse des courbes obtenues après injection sous-cutanée.

6° Index d'assimilation. — Le Tableau 20 montre que l'index d'assimilation est abaissé après pancréatectomie, lorsqu'on emploie les injections sous-cutanées, comme lorsqu'on emploie les injections intraveineuses. Il l'est cependant moins dans le premier cas que dans le deuxième, ce qui se conçoit, puisque le pourcentage de chute est plus important.

7° Tangente moyenne de la ligne d'assimilation. — Les Tableaux 18, 19 et 22 montrent que, malgré l'augmentation importante du temps d'hypoglycémie maxima, les tangentes sont encore supérieures à ce qu'elles étaient avant la

pancréatectomie. Ce fait est analogue à celui que nous avons observé après les injections intraveineuses; il montre que l'action de l'insuline est non seulement prolongée, mais encore accrue en intensité.

8° Aire d'assimilation totale. — Elle est 21,6 fois plus grande pour le chien 1, et 47,2 fois plus grande pour le chien 4. L'accroissement est donc ici encore plus important qu'après injection intraveineuse. Ici aussi, comme dans le premier cas, il est d'autant plus grand que l'hyperglycémie initiale est plus élevée, mais avec une glycémie initiale revenue à la normale (Courbe IV, chien 1, Tableau 20) l'aire d'hypoglycémie est encore 13,9 fois plus grande qu'avant la pancréatectomie, ce qui montre bien que l'hyperglycémie ne suffit pas à expliquer l'accroissement de cette valeur .

9° Tangente moyenne de la ligne de restauration. — Cette tangente est accrue après pancréatectomie aussi bien après injection sous-cutanée qu'après injection intraveineuse, comme le montre le Tableau 21. Ceci prouve que l'intensité du processus de recharge glycémique n'est nullement diminué du fait de la pancréatectomie.

10° Aire de restauration. — On voit sur le Tableau 20 qu'elle est en moyenne 6 fois plus grande pour le chien 1 et 12 fois plus grande pour le chien 4. Ici encore nous constatons que l'aire de restauration est moins accrue que l'aire d'assimilation comme après les injections intraveineuses, ce qui, à priori, peut permettre de penser que l'accroissement de la phase d'hypoglycémie n'est pas due à un trouble de la recharge glycémique.

Il faut signaler cependant, que, lors de l'expérience qui aboutit à la courbe IV pour le chien 1, faite alors que l'animal était cachectique, l'aire de restauration se trouve beaucoup plus accrue que lorsque l'animal avait encore un bon état général; et la tangente de la ligne de restauration se trouve abaissée, ce qui indique à ce moment un trouble

surajouté de la recherche glycémique, vraisemblablement par épuisement des réserves glycogéniques.

11° Aire d'hypoglycémie totale. — Elle est 9,8 fois plus grande pour le chien 1, et 18,8 fois plus grande pour le chien 4 (Tableau 21).

TABLEAU XVIII

Différentes valeurs des tangentes de la ligne d'assimilation avant et après pancréatectomie.

Chiens n°s	Courbes n°s	Tg. lg. assim. depuis chute réelle		Tg. lg. assim. depuis injection		Pourcentage d'hyperglycémie	
		avant	après	avant	après	avant	après
1	0	»	1,08	»	0,92	»	14,6 %
	1	0,80	1,12	0,61	0,98	24,2 %	12,9 %
	2	0,70	0,96	0,44	0,83	37,0 %	9,5 %
	3	1,02	0,85	0,56	0,68	51,0 %	19,1 %
Moyennes		0,84	0,99	0,53	0,85	37,4 %	14,0 %
Variations		31 %	24 %	27 %	30 %	53,0 %	»
	4	»	0,54	»	0,42	»	22,4 %
4	1	0,53	0,71	0,33	0,63	36,8 %	10,4 %
	2	0,54	0,71	0,33	0,72	38,9 %	7,3 %
Moyennes		0,53	0,71	0,33	0,67	37,8 %	8,8 %
Variations		2 %	0 %	0 %	12 %	5,0 %	»

TABLEAU XIX

Variations des valeurs d'hypoglycémie avant et après pancréatectomie.

Chiens N°s	Courbes N°s	Glycémie initiale		Chute maxima		Pourcentage de chute max.		Temps d'assimilat.		Tg. ligne d'assimilat.	
		avant	après	avant	après	avant	après	avant	après	avant	après
1	0	»	2,82	»	2,07	»	0,73	»	225	»	1,08
	1	1,12	2,96	0,58	2,35	0,51	0,79	95	240	0,80	1,12
	2	1,10	3,15	0,44	2,00	0,40	0,64	100	240	0,70	0,96
	3	1,09	2,26	0,51	1,54	0,47	0,68	90	225	1,02	0,85
	4	»	1,56	»	1,20	»	0,77	»	285	»	0,54
4	1	0,86	4,20	0,32	2,01	0,37	0,47	95	315	0,66	0,63
	2	0,86	3,59	0,32	1,99	0,37	0,55	95	300	0,66	0,72

TABLEAU XX

VARIATIONS DES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE AVANT ET APRÈS PANCRÉATECTOMIE.

Chiens N°s	Courbes N°s	Index d'assimilat.		Aire d'assimilation totale		Aire de restaurat. totale	
		avant	après	avant	après	avant	après
1	0	»	0,38	»	261,97	»	»
	1	0,70	0,38	20,57	335,36	49,43	438,50
	2	0,63	0,29	9,05	298,80	62,29	305,78
	3	0,94	0,37	12,59	321,69	56,25	277,74
	4	»	0,34	»	195,72	»	531,65
4	1	0,86	0,53	7,11	370,60	35,77	449,30
	2	0,66	0,54	8,17	352,09	31,45	387,07

TABLEAU XXI

VARIATIONS DES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE AVANT ET APRÈS PANCRÉATECTOMIE.

Chiens N°s	Courbes N°s	Temps d'hypoglycémie		Aire d'hypoglycémie totale		Tg. ligne de restauration	
		avant	après	avant	après	avant	après
1	0	»	»	»	»	»	»
	1	300	650	70,00	773,86	0,28	0,57
	2	315	530	71,34	604,58	0,20	0,67
	3	300	690	68,84	599,43	0,24	0,33
	4	»	1115	»	727,37	»	0,14
4	1	285	720	42,88	819,90	0,17	0,49
	2	270	690	39,62	739,16	0,18	0,51

TABLEAU XXII

TABLEAU DES DIFFÉRENTS FACTEURS RANGÉS EN FONCTION DE LA GLYCÉMIE INITIALE APRÈS PANCRÉATECTOMIE CHEZ LE CHIEN N° 1.

Courbes N°s	Glyc. init.	Chute max.	% chute max.	Index assim.	% hypergl. init.	Tg. ligne assim.	Tg. ligne restaur.
2	3,15	2,00	0,64	0,29	9,5 %	0,96	0,67
1	2,96	2,35	0,79	0,38	12,9 %	1,12	0,57
0	2,82	2,07	0,73	0,38	14,6 %	1,08	»
3	2,26	1,54	0,68	0,37	19,1 %	0,85	0,33
4	1,56	1,20	0,77	0,34	22,4 %	0,54	0,14

C. — Etude comparative des courbes d'hypoglycémie obtenues après injection d'insuline par voie intraveineuse ou hypodermique avant ou après pancréatectomie totale.

Les différences existant dans les valeurs d'hypoglycémie produites par une même dose d'insuline, suivant qu'elle est administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée, ont été remarquablement illustrées par Trinquier [105] dans sa thèse.

TABLEAU XXIII

Tableau des différents rapports obtenus en divisant pour chaque facteur sa valeur moyenne donnée par les courbes intraveineuses par la valeur correspondante donnée par les courbes hypodermiques avant et après pancréatectomie.

Valeurs d'hypoglycémie	Chien N° 1		Chien N° 4	
	avant	après	avant	après
Chute maxima	0,84	0,71	1,06	0,86
Pourcent. chute max.	0,84	0,78	1,08	0,80
Temps d'assimilation	0,36	0,46	0,26	0,38
Temps d'hypoglycém.	0,41	0,83	0,59	0,60
Aire d'hypogl. totale	0,33	0,57	0,51	0,46
Index d'assimilation	1,46	1,57	2,42	1,88
Tang. lig. d'assimilat.	1,50	1,38	2,56	2,19
Aire d'assimilation	0,45	0,30	0,57	0,37
Aire de restauration	0,31	0,74	0,49	0,61
Tang. lig. de restaurat.	2,05	0,67	1,41	2,94

Le Tableau 23 montre que ces différences persistent après pancréatectomie. Dans ce Tableau, nous avons en effet établi les rapports existant entre les différentes valeurs d'hypoglycémie obtenues par voie intraveineuse et les différentes valeurs d'hypoglycémie obtenues par voie sous-cutanée, chez les chiens, avant la pancréatectomie, et chez les mêmes chiens après la pancréatectomie. On voit qu'il n'y a rien de changé dans ces rapports, ce qui montre que les différences existant dans l'action hypoglycémiante de

l'insuline, suivant qu'elle est injectée par l'une ou l'autre voie, ne sont pas liées au fonctionnement du pancréas interne.

II. — Etude des courbes obtenues chez le même chien après injection d'une même quantité d'insuline par voie intraveineuse avant et après pancréatectomie partielle.

Bierry et Kolmann, Desgrès et Rathery [91, 92] ont signalé que la susceptibilité du chien augmente vis-à-vis de l'insuline après pancréatectomie totale ou partielle.

Ces auteurs mentionnent que, chez un animal porteur de greffe pancréatique, dont la glycémie est restée exactement la même avant et après l'ablation d'une partie du pancréas, une même dose d'insuline se montre plus efficace après l'opération. Dans l'étude de nos chiens entièrement dépancréatés, nous avons constaté ce phénomène; il nous reste à vérifier si l'exérèse partielle du pancréas conduit aux mêmes résultats.

Deux chiens furent mis à l'étude. Une pancréatectomie partielle fut effectuée, avec greffe du processus uncinatus sous la peau, selon la technique de Hedon.

Voici nos résultats :

Première expérience

Chez un chien de 26 kg. 250 (n° 27), on enlève intégralement, le 10 janvier 1935, la partie profonde du pancréas ainsi que celle attenante au duodénum et on ligature les canaux pancréatiques. On détache, par contre, le processus uncinatus de son meso, tout en respectant son pédicule vasculo-nerveux, puis on transplante ce fragment long de six à sept centimètres sous la peau de l'abdomen du flanc droit et on le fixe à la paroi avec le fil d'une ligature posée sur le greffon près de sa tranche de section.

Les suites opératoires sont parfaitement normales. L'ani-

mal reçoit une nourriture mixte abondante. Il ne présente pas de glycosurie, sa glycémie à jeun reste normale. (Onze jours après l'opération, elle est de 0,89; vingt-cinq jours après, elle est de 0,95). Les selles deviennent rapidement abondantes, jaunâtres et fétides et le chien maigrit de 4 kilos en vingt et un jours, du fait de l'insuffisance pancréatique externe.

Le 21 janvier, soit vingt-cinq jours après l'opération, on fait une épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline, l'animal n'était pas diabétique à ce moment; la courbe obtenue est tout à fait normale.

Quelques jours après, cependant, la glycosurie apparaît et va progressivement en augmentant. Ainsi se constitue un diabète qui prend peu à peu les caractères d'un diabète tel qu'on l'observe après pancréatectomie totale. Le 19 février, soit quarante jours après l'opération, l'animal élimina, en effet, 48 g. 55 de glucose en vingt-quatre heures, et présenta une glycémie de 2 g. 62. Il était d'ailleurs à ce moment dans un état voisin de la cachexie. Il a perdu depuis le jour de l'opération 7 kg. 700. Il est à noter qu'il n'a pas été traité par l'insuline.

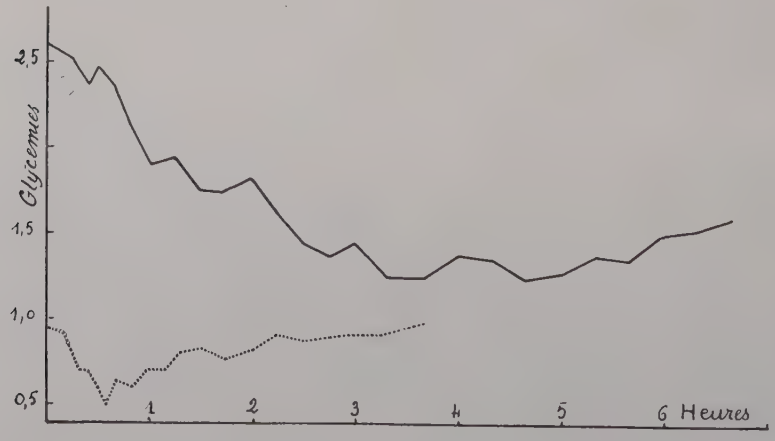


Fig. 16. — Courbes d'hypoglycémie obtenues chez le chien n° 27 après pancréatectomie partielle : - (en pointillés) peu de temps après l'opération : - (en traits pleins) longtemps après.

A ce moment, on pratiqua une nouvelle épreuve d'hypoglycémie dans des conditions rigoureusement identiques à la précédente. La figure 16 et le Tableau 24 montrent que la courbe et les valeurs obtenues sont analogues à celles que nous avons observées chez les chiens entièrement dépancréatés, tout au moins en ce qui concerne la phase d'assimilation. La chute maxima et l'aire d'assimilation sont en effet beaucoup plus grandes que normalement, et si la tangente

TABLEAU XXIV

Tableau des différentes valeurs d'hypoglycémie après injection intraveineuse d'insuline chez le chien a greffe pancréatique.

Valeurs d'hypoglycémie	Chien N° 27		Chien N° 30		
	non diab.	diabét.	normal	diabét.	non diab.
Glycémie initiale	0,95	2,62	0,91	2,88	1,03
Chute maxima	0,44	1,37	0,53	1,78	0,49
Pourcent. chute max.	0,46	0,52	0,58	0,62	0,48
Temps d'assimilation	35	200	25	75	25
Temps d'hypogl. totale	220	»	150	»	210
Index d'assimilation	1,31	0,26	2,32	0,82	1,86
Tang. lig. d'assimilat.	1,26	0,68	2,12	2,37	1,88
Temps de restaurat.	185	»	125	»	185
Aire d'hypogl. totale	29,17	»	30,79	»	47,76
Aire d'assimil. totale	6,32	154,37	6,62	99,32	6,12
Aire de restaur. totale	22,85	»	24,17	»	41,64
Tang. lig. de restaurat.	0,24	»	0,42	»	0,26
Rapport $\frac{\text{Aire assimil.}}{\text{Aire restaur.}}$	0,27	»	0,27	»	0,14

de la ligne d'assimilation est abaissée, ce qui s'explique par le fait que le degré d'hyperglycémie n'était pas considérable, le temps pendant lequel l'action hypoglycémiante de l'insuline s'est poursuivie, est de l'ordre de grandeur de celui que nous avons trouvé chez nos animaux complètement dépancréatés. Il est même plus grand que chez les deux chiens observés à cet égard, au moins dans les premiers temps après la pancréatectomie. Il se rapproche, au

contraire, du temps observé lors des épreuves pratiquées longtemps après cette opération, alors que l'animal était devenu cachectique. On se souvient que dans ce cas la recharge glycémique s'est montrée difficultueuse par épuisement des réserves glycogéniques, et que ce trouble a eu pour effet d'augmenter encore le temps d'hypoglycémie maxima.

Dans l'observation du chien 27, la recharge glycémique est également très troublée ainsi que le montrent la figure 16 et le Tableau 24; ligne de restauration traînante (la glycémie étant encore loin d'avoir atteint son niveau normal au bout de cinq heures), et chez l'animal, sacrifié le lendemain de cette courbe, nous n'avons trouvé que 2 g. 55 de glycogène par 100 grammes de foie, et 0,761 par 100 grammes de muscle. Il y a lieu donc de penser que cette pauvreté en glycogène explique la prolongation inaccoutumée du temps d'hypoglycémie maxima.

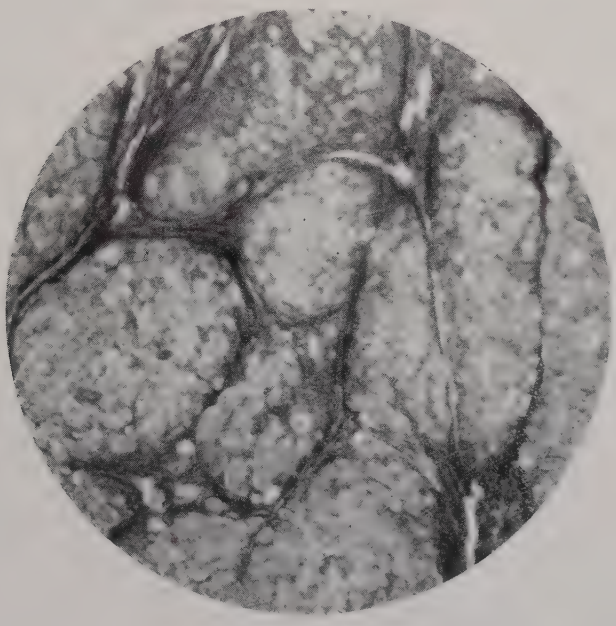
Il n'en reste pas moins que, chez ce chien devenu complètement diabétique, l'action hyperglycémiante de l'insuline a présenté les mêmes caractères que chez l'animal entièrement dépancréaté, et que le plus typique de ces caractères, l'allongement du temps d'hypoglycémie maxima, s'est observé chez lui d'une façon très nette.

Or, nous avons tout lieu de penser que le greffon pancréatique n'avait pratiquement plus de valeur fonctionnelle au moment où l'épreuve d'hypoglycémie fut pratiquée, et que le chien se trouvait dans l'état d'un chien complètement dépourvu de pancréas.

En effet, il présentait une glycosurie très importante, une grosse polyphagie et une grosse polyurie, et était dans un état de faiblesse avoisinant le coma. De plus, l'examen histologique du greffon, pratiqué par M. le professeur Lacoste a révélé ce qui suit :

Macroscopiquement, ce greffon était encore volumineux mais dur, blanchâtre, enclavé dans une masse fibreuse, épaisse et dense, criant sous le couteau.

L'examen histopathologique a révélé des lésions de sclérose très accusées et réparties dans toute l'étendue du transplant. De nombreux lobules ont dégénéré; leurs ves-



Coupe N° 1

Coupe N° 1. — Chien N° 27.

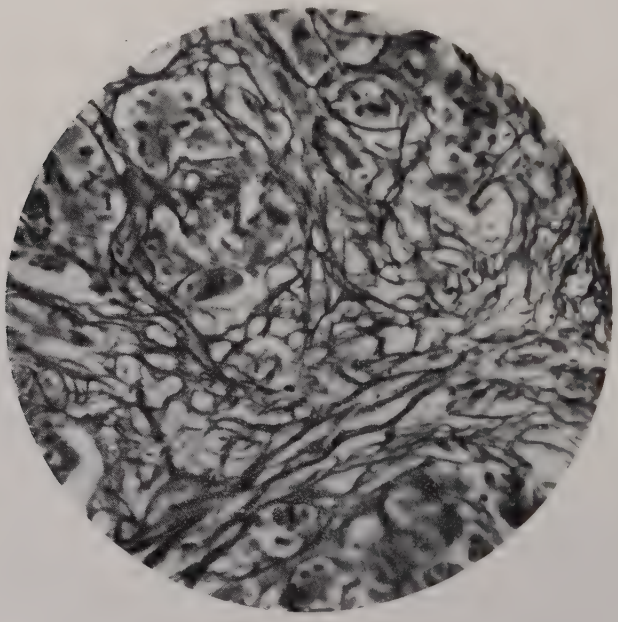
Intense sclérose péri-lobulaire et intra-lobulaire du greffon pancréatique. Hématéine et Picro-ponceau. Gr. = 52 D.

Cette vue d'ensemble montre de nombreuses travées fibreuses, épaisses morcelant les lobules pancréatiques et révèle l'existence de masses fibreuses dans l'intérieur des territoires parenchymateux morcelés.

tiges se présentent sous forme de blocs fibreux renfermant parfois un corps de petits groupes d'acini dispersés en voie de disparition. On peut dire qu'aucun lobule n'est épargné et que tous sont gravement atteints.

Il s'agit non seulement d'une sclérose périlobulaire

intense à marche rapide, enserrant les lobules d'une épaisse capsule fibreuse et les morcelant en territoire plus ou moins étendu (coupe n° 1) mais aussi d'une sclérose intra-lobulaire extrêmement active, se manifestant par une



Coupe N° 2

Coupe N° 2. — Chien N° 27.

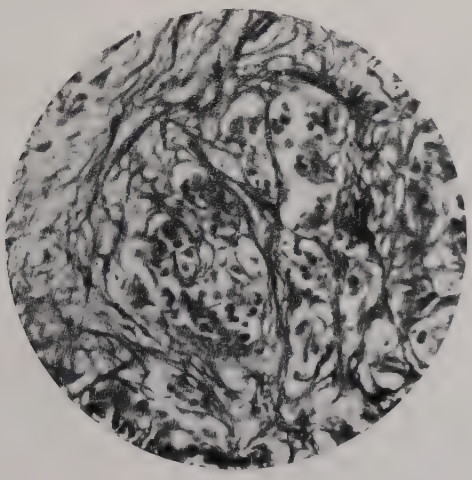
Sclérose intra-lobulaire et péri-lobulaire du greffon pancréatique. Méthode de *Bielchowsky*. Gr. = 280 D.

On voit une épaisse bande fibreuse péri-lobulaire et une intense prolifération fibrillaire intra-lobulaire encerclant et morcelant les acini-pancréatiques.

vigoureuse prolifération diffuse du tissu conjonctif interacineux, comme le montrent, en particulier, des méthodes appropriées d'imprégnation argentique (Coupe 2). En outre, tous les acini accusent des lésions graves : diminution de volume, dislocation, pycnose nucléaire, homogénisation du cytoplasme qui devient uniformément acidophile, dispari-

tion ou condensation en masses sidérophiles empâtées des chondriosomes.

Des lésions du même ordre s'observent au niveau des îlots de Langerhans qui présentent des altérations dégénératives des cellules endocrines et des phénomènes de sclérose péri-insulaire et intra-insulaire (coupe n°3).



Coupe N° 3

Coupe N° 3. — Chien N° 27.

Même pièce. Même méthode. Gr. = 240 D.

Phénomènes très actifs de sclérose péri-insulaire et intra-insulaire au niveau d'un volumineux îlot de Langerhans situé au voisinage d'une bande fibreuse péri-lobulaire et reconnaissable à sa forme régulièrement sphérique.

Une notable partie de la greffe a donc disparu entraînant dans sa ruine le parenchyme endocrine correspondant. Dans les régions incomplètement dégénérées, la gravité de la sclérose intra-lobulaire, à laquelle participent les îlots, compromet la vie et le fonctionnement de ceux de ces organes encore incomplètement liquidés; et tout cela suffit à

expliquer l'insuffisance fonctionnelle précocement réalisée de ce transplant. Les autres organes sont normaux, à l'exception du foie qui présente une curieuse infiltration graisseuse des cellules de Kupfer, sur laquelle nous ne pouvons insister sans sortir de notre sujet.

Il résulte en somme de cette expérience, qu'il a suffi d'un greffon actif de quelques centimètres de longueur, pour empêcher la production du diabète durant quelque temps et conserver à l'action hypoglycémiante de l'insuline ses caractères normaux. Mais le greffon ayant progressivement dégénéré, l'animal présenta, vers le quarantième jour, un diabète analogue à ceux constatés après pancréatectomie totale, et l'épreuve d'hypoglycémie insulinique donna alors des résultats tout à fait analogues à ceux que l'on observe dans ce dernier cas.

Deuxième expérience

Chez un animal de 21 kg. 250 (chien 30), on pratiqua l'épreuve d'hypoglycémie le 5 février 1935. Le 10 avril 1935, on enleva la totalité du pancréas, exception faite du processus uncinatus qu'on greffa sous la peau du flanc droit de l'abdomen après l'avoir fixé à la paroi à l'aide de la ligature posée près de la tranche de section de ce greffon. Le meso du greffon avait été soigneusement isolé et les vaisseaux respectés.

Les jours suivants, l'animal présenta une glycémie normale, et on ne constata pas de glycosurie. Les selles furent tout à fait caractéristiques de l'insuffisance pancréatique externe, molles, abondantes et fétides. Il se produisit une suppuration abondante de la plaie opératoire par suite de l'envahissement d'un pyocyanique.

Le 17 avril, apparut un diabète caractérisé par l'existence d'une petite glucosurie de 17 g. 80 p. 1.000 et d'une glycémie à 2 g. 88; on fait alors une épreuve d'hypoglycémie dont les résultats sont consignés dans le Tableau 24 et illus-

trés par la figure 17. D'après l'aspect de la courbe, on voit que l'action hypoglycémiante de l'insuline est notablement accrue par rapport à la normale, elle l'est cependant moins que dans les cas où le pancréas a été complètement enlevé.

Ceci nous a paru à priori signifier que le diabète de notre chien n'était pas un diabète total, autrement dit que le greffon n'était pas entièrement dégénéré.

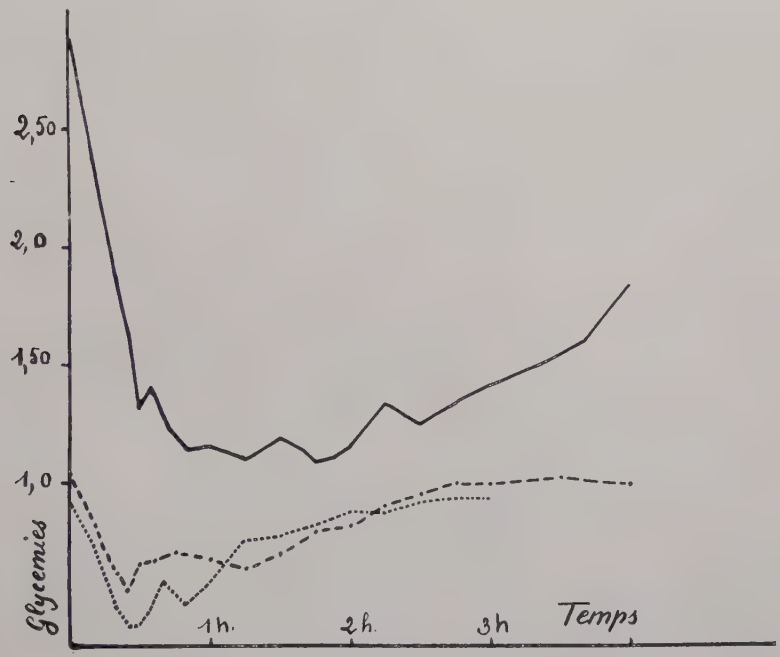


Fig. 17. — *Chien 30 :* Courbes d'hypoglycémie obtenues à l'état normal (en pointillés) et après pancréatomie partielle soit avec hyperglycémie (traits pleins) soit avec glycémie normale (en tirets) chien n° 30.

Sans doute, l'hyperglycémie était importante, mais sa valeur ne saurait mesurer le degré de gravité d'un diabète ainsi que l'ont montré une foule de chercheurs en clinique humaine. Sans doute aussi, la chute maxima et la tangente de la ligne d'assimilation sont très accrues, comme on le voit chez les chiens totalement dépancréatés. Mais nous avons vu que ces valeurs sont d'autant plus grandes que la glycémie initiale est elle-même plus élevée.

Nous avons dit, au contraire, précédemment, que la valeur la plus caractéristique de l'action hypoglycémiante de l'insuline dans le diabète est le temps d'hypoglycémie maxima, et nous avons rapporté l'opinion de Norgaard et Hess Thayssen d'après laquelle cette valeur croît avec la gravité du diabète chez l'homme.

Or, chez notre chien à processus uncinatus transplanté sous la peau, l'épreuve de l'hypoglycémie a révélé un temps d'hypoglycémie maxima intermédiaire entre ce qu'est ce temps chez l'animal normal, et ce qu'il est chez l'animal complètement dépancréaté. Ce seul fait devait nous inciter à penser que le greffon pancréatique n'était pas complètement dégénéré et qu'on se trouvait en présence d'un diabète de Sandmeyer.

D'ailleurs la ligne de restauration présente une démarcation assez nette en phases primaire et secondaire et une onde de Thayssen très visible, et nous avons vu que ces particularités sont les caractéristiques d'une réaction insulaire.

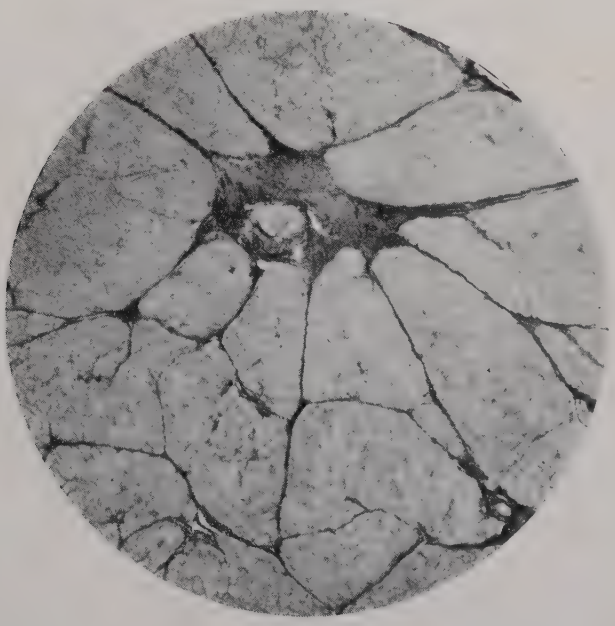
Tout nous incitait donc à penser que nous ne nous trouvions pas chez cet animal en présence d'un diabète complet.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons fait une biopsie du greffon. Pour cela nous avons sectionné une tranche de ce greffon près de la ligature le fixant à la paroi et en dedans de la ligature, c'est-à-dire du côté du greffon.

Ce faisant d'ailleurs, nous avons ainsi libéré le greffon qui se trouvait un peu tendu sous la musculature abdominale sous-jacente et qui ne se trouva plus retenu, par la suite, que par la gangue inflammatoire dans laquelle il était inclus.

L'examen histologique du greffon, pratiqué par M. le professeur Lacoste, a montré qu'il était encore en excellent état, présentant un très léger processus de sclérose en voie de formation, surtout dans les régions périphériques, mais ayant des acini et des îlots de Langerhans, de nombre et de constitution apparemment tout à fait normaux.

De fait, vraisemblablement sous l'influence de la libération du greffon, et peut-être aussi de la suppression de l'obstacle antérieurement apposé sur les voies d'excrétion externes, car, à partir de cette libération, une fistule s'est constituée par où s'échappait constamment une petite



Coupe N° 4

Coupe N° 4. — Chien N° 30.

Greffon pancréatique. Vue d'ensemble. Hématéine. Picro-ponceau. Gr. = 24 D.

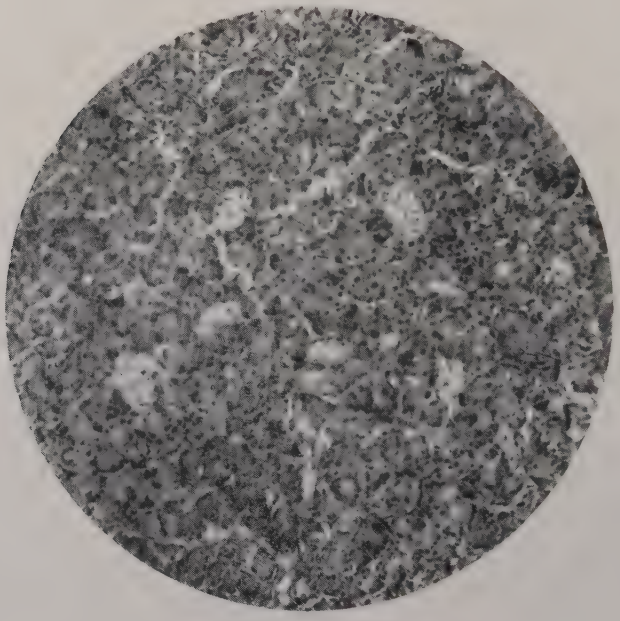
Sclérose péri-lobulaire modérée et début de morcellement des lobules.

quantité de suc pancréatique, le diabète a disparu dès le lendemain; et l'animal a été conservé vivant jusqu'au 7 juillet 1935, sans présenter par la suite, aucune glycosurie ni aucune hyperglycémie.

Une épreuve d'hypoglycémie faite le 25 avril 1935, donna

des résultats tout à fait normaux, ainsi que le montrent la figure 17 et le Tableau 24.

Le 7 juillet, l'animal fut sacrifié. L'examen histologique montra une rate et un foie absolument normaux. Quant au greffon pancréatique, il présente des signes de sclérose péri-



Coupe N° 5

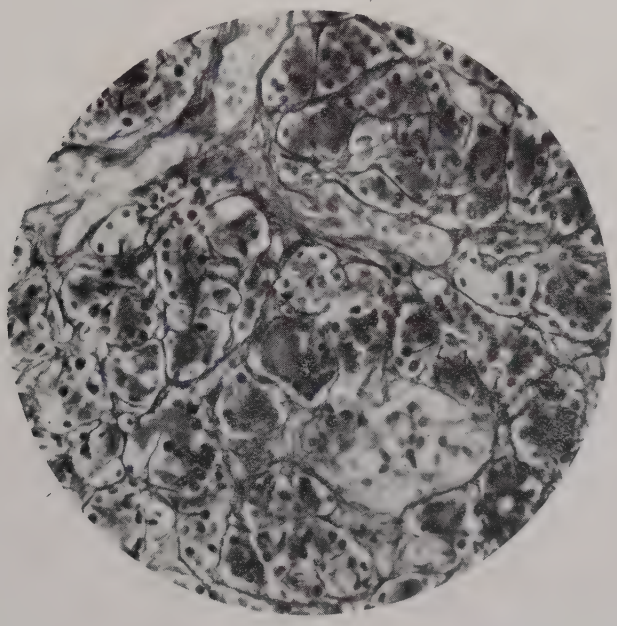
Coupe N° 5. — Chien N° 30.

Même pièce. Hématéine. Éosine. Gr. = 100 D.
On reconnaît facilement sons forme de plages claires des îlots de Langerhans, au milieu des acini.

lobulaires avec épaississement modéré des cloisons interlobulaires et un début de morcellement des lobules par des travées encore délicates mais nettes (coupe n° 4).

De plus forts grossissements montrent qu'il existe encore des îlots de Langerhans en nombre sensiblement normal (coupe n° 5).

Néanmoins des méthodes plus précises telles que des imprégnations à l'argent montrent la présence d'un certain degré de réaction intra-lobulaire caractérisée par un épaississement léger des vitrées péri-acineuses et péri-insulaires



Coupe N° 6

Coupe N° 6. — Chien N° 30.

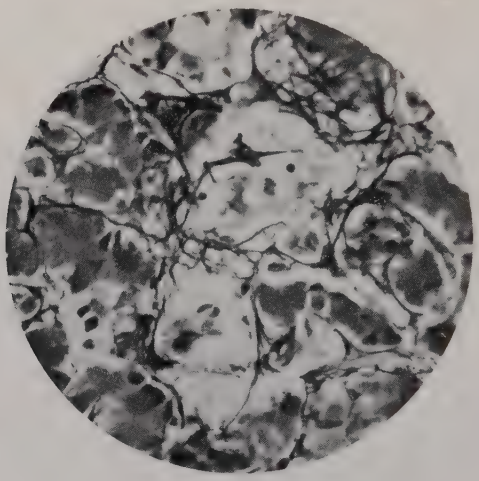
Même pièce. Méthode de Bielchowsky. Gr. = 240 D.

Réactions de sclérose intra-lobulaire modérées. Noter l'épaississement des vitrées péri-acineuses et des parois des capillaires sanguins. Une plage arrondie claire, entourée d'une coque fibrillaire légère répond à un îlot endocrine atteint de sclérose péri-insulaire encore discrète.

et par une prolifération des gaines conjonctives péri-vasculaires (coupe n° 6). Dans certains îlots on décèle même un début de réaction fibreuse intra-insulaire (coupe n° 7).

Au total il s'agit d'un lent processus scléreux d'étendue et d'intensité encore modérées.

En définitive, chez un animal ayant subi une transplantation du processus uncinatus sous la peau, nous avons vu survenir, après l'opération (une dizaine de jours après la greffe) un petit diabète de Sandmeyer qui dura quelques jours, et disparut après une libération du greffon faite au cours d'une biopsie.



Coupe N° 7

Coupe N° 7. — *Chien N° 30.*

Même pièce. Même méthode. Gr. = 280 D.

Un îlot de Langerhans reconnaissable sous forme d'une large plage claire, présentant des lésions de sclérose péri-insulaire et un début de réaction fibreuse intra-insulaire.

L'épreuve d'hypoglycémie montra que, tandis que l'action hypoglycémiante de l'insuline fut tout à fait normale avant l'apparition du petit diabète, et après sa disparition, cette action, au cours de ce diabète, présenta des modifications analogues à celles que l'on rencontre chez le chien complètement dépancréaté, mais avec une différence

essentielle : Tandis que l'hypoglycémie maxima et la tangente de la ligne d'assimilation furent aussi grandes que chez un chien complètement dépancréaté, ce qui s'explique par le degré de l'hyperglycémie initiale, alors assez élevée (2 g. 88), le temps d'hypoglycémie maxima, lui, par contre, fut beaucoup moins accru que chez le chien sans pancréas. Ce fait semble prouver que cette valeur peut servir de test à l'appréciation du degré de gravité d'un diabète, ainsi que le pensaient Norgaard et Hess Thayssen.

Il résulte de tous ces faits qu'il suffit de très peu de pancréas, non seulement pour empêcher le diabète, mais encore pour conserver à l'action hypoglycémiante de l'insuline ses caractères normaux.

Si on réussit cependant à créer un petit diabète en ne laissant subsister qu'un fragment de pancréas insuffisant pour empêcher la glycosurie, l'action hypoglycémiante de l'insuline s'accroît aussitôt comme chez l'animal complètement dépancréaté, mais dure moins longtemps que chez ce dernier. La valeur du temps d'hypoglycémie maxima semble donc significative de l'importance du déficit insulaire.

Conclusions

Il résulte de ce qui précède que *l'action hypoglycémiante de l'insuline est considérablement plus grande chez l'animal dépancréaté que chez l'animal normal.* Cet accroissement s'observe, que l'on injecte l'insuline par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée. Il y a d'ailleurs entre les valeurs d'hypoglycémie obtenues dans l'un et l'autre cas, les mêmes différences que celles qui existent chez le chien normal. Le pourcentage d'augmentation est à peu près le même pour chaque mode d'injection.

1° Cet accroissement est mis en évidence *par l'allure générale des courbes d'hypoglycémie qui ont une amplitude beaucoup plus grande chez le chien dépancréaté.*

Il faut en outre signaler un phénomène constant, c'est *la régularité de ces courbes* qui ne présentent plus, comme à l'état normal, aucune oscillation. Seule l'hyperglycémie initiale, qui se produit après les injections sous-cutanées, persiste après la pancréatectomie. Cette hyperglycémie est même plus accentuée qu'à l'état normal. Mais, réserve faite de ce phénomène, on ne constate plus, après la suppression du pancréas, les irrégularités qu'il est si fréquent de voir s'inscrire sur les courbes d'hypoglycémie insulinique à l'état normal, ni surtout, comme nous le verrons plus loin, les particularités mises en évidence par Thayssen sur la ligne de restauration, après injection intraveineuse.

Ceci prouve, comme nous l'avons dit au chapitre précédent, que les particularités de la ligne de restauration peuvent servir dans une certaine mesure à l'exploration fonctionnelle du système insulaire.

2° L'important accroissement de l'action hypoglycémiante de l'insuline, produit par la pancréatectomie totale, est bien mise en évidence par l'augmentation de toutes les valeurs de la phase d'assimilation. Seul le pourcentage de chute maxima reste à peu près le même, mais la chute maxima est considérablement augmentée, ainsi que l'aire d'assimilation qui fut vingt et une et vingt-deux fois plus grande chez un chien, et trente-deux et trente-huit fois plus grande chez l'autre. La tangente de la ligne d'assimilation elle-même se trouve en général accrue, ce qui montre que les métabolisations produites par l'insuline sont non seulement plus importantes en valeur absolue, mais aussi d'intensités plus grandes en fonction du temps.

La chute maxima, la tangente de la ligne d'assimilation et l'aire d'assimilation sont d'autant plus accrues que l'hyperglycémie initiale est elle-même plus élevée. Lorsque cette glycémie est ramenée à la normale par un traitement insulinique antérieur, les deux premières valeurs restent encore très nettement supérieures à ce qu'elles étaient à

l'état normal. Ceci prouve que l'augmentation de l'action hypoglycémiante de l'insuline n'est pas uniquement fonction de l'hyperglycémie. Cette hyperglycémie paraît, par contre, être la seule responsable de l'augmentation de la rapidité avec laquelle le sucre disparaît du sang, puisque lorsque cette hyperglycémie est supprimée, la tangente de la ligne d'assimilation s'abaisse au point même de devenir inférieure à ce qu'elle était avant la pancréatectomie.

C'est qu'en effet, quel que soit le degré d'hyperglycémie initiale, il est une valeur qui est toujours considérablement augmentée, et dans des proportions régulièrement analogues d'une expérience à l'autre : c'est le temps pendant lequel l'action hypoglycémiante de l'insuline se poursuit. Que la glycémie soit basse ou haute, ce temps d'hypoglycémie maxima est à peu près toujours le même, étant environ cinq fois plus grand qu'à l'état normal. Cette valeur nous paraît donc tout à fait caractéristique de l'état diabétique. Elle montre que dans le diabète, si la métabolisation du sucre sous l'influence de l'insuline ne se fait pas toujours plus vite, parce que ceci dépend du degré d'hyperglycémie et par conséquent de l'efficacité du traitement du syndrome, elle est toujours plus grande en valeur absolue et surtout toujours plus prolongée, même lorsqu'un traitement insulinique bien conduit a réussi à supprimer virtuellement les signes caractéristiques du diabète.

Cette constatation indique qu'il faut distinguer le trouble de base du diabète et ses conséquences fonctionnelles. Parce que l'hyperglycémie et la glycosurie ont disparu, le diabète n'en existe pas moins. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée permet déjà de le constater. L'épreuve d'hypoglycémie insulinienne le confirme en montrant que, même dans ce cas, le temps d'hypoglycémie maxima est toujours accru d'une même grandeur.

Bien plus, si on se rapporte aux travaux de Norgaard et Hess Thayssen chez les diabétiques, cette valeur devrait

permettre de mesurer en quelque sorte la gravité du diabète.

Norgaard et Hess Thayssen estiment, en effet, avoir établi que l'index d'assimilation, c'est-à-dire le rapport du pourcentage de chute maxima sur le temps d'hypoglycémie maxima, est d'autant plus bas que le diabète est plus grave. Or, nous avons montré que cet index d'assimilation ne variait qu'en fonction de l'accroissement du temps d'hypoglycémie maxima, puisque *les pourcentages de chute maxima ne changent pas.*

Dire qu'un index d'assimilation est plus ou moins bas revient donc à dire que le temps d'hypoglycémie maxima est plus ou moins grand.

Ainsi, d'après Norgaard et Hess Thayssen, plus ce temps est long, plus le diabète apparaît grave.

Chez nos chiens complètement dépancréatés, les temps d'hypoglycémie maxima ont correspondu à ceux que Norgaard et Hess Thayssen disent avoir trouvé chez les diabétiques les plus graves. La concordance est donc parfaite dans ce cas. En est-il de même pour les diabètes bénins ? Nous pouvons répondre à cette question par l'affirmative, grâce aux phénomènes que nous avons observés chez deux animaux partiellement dépancréatés et ayant subi une transplantation du processus uncinatus sous la peau. Chez l'un d'eux, le greffon dégénéra peu à peu, et l'animal finit au bout de quarante jours par présenter un diabète complet. L'examen histologique du greffon montra qu'il n'était plus à ce moment qu'un bloc de sclérose. Or, tandis que l'épreuve d'hypoglycémie insulinique fut tout à fait normale lorsque l'animal n'était pas diabétique, elle donna des résultats tout à fait analogues à ceux que nous avons observés chez les chiens totalement dépancréatés, lorsque le greffon devint lui-même tout à fait insuffisant : le temps d'hypoglycémie maxima, en particulier, fut considérablement augmenté.

Par contre, le deuxième chien présenta, vers le dixième jour après l'opération, un petit diabète de Sandmeyer qui disparut au bout de quelques jours, après une libération du greffon gêné sans doute dans son fonctionnement par la ligature qui le fixait à la paroi. L'examen histologique d'une biopsie de ce greffon faite au moment du diabète transitoire montra que le tissu insulaire n'était pour ainsi dire pas altéré. De toute évidence, le petit diabète ne traduisait qu'une insuffisance endocrine partielle. Or, tandis que l'épreuve d'hypoglycémie provoquée avant et après ce diabète transitoire montra des valeurs normales, la même épreuve, pratiquée pendant le diabète transitoire, montra une courbe d'hypoglycémie d'amplitude intermédiaire entre celles que l'on obtient chez les animaux sains et celles que présentent les animaux complètement dépancréatés.

Parmi les valeurs d'hypoglycémie découlant de cette courbe intermédiaire, il y en eut sans doute qui furent très importantes, comme la chute maxima, parce que, en dépit de l'allure bénigne du diabète, le degré d'hyperglycémie maxima était assez élevé. Mais le temps d'hypoglycémie maxima ne fut que de soixante-quinze minutes (valeur intermédiaire entre le temps normal, vingt-cinq minutes, et le temps observé chez le chien complètement dépancréaté, cent cinquante minutes). Cette valeur intermédiaire nous paraît donc bien en rapport avec le caractère incomplet du diabète lui-même, encore influencé par un greffon pancréatique non complètement dégénéré. L'étude de la ligne de restauration obtenue dans ce cas montre d'ailleurs une onde de Thayssen, ce qui montre bien que le pancréas n'avait pas complètement abdiqué ses fonctions.

Ainsi la pancréatectomie totale entraîne un accroissement considérable de l'action hypoglycémiante de l'insuline, liée principalement à une prolongation du temps pendant lequel l'insuline poursuit son action. Il suffit de très peu de pancréas pour empêcher l'augmentation de

cette action hypoglycémiante de l'insuline, comme il suffit de très peu de pancréas pour empêcher l'apparition du diabète. Mais, de même qu'à partir de ce minimum nécessaire à la glycorégulation normale jusqu'à la suppression complète produisant le diabète total, on peut observer des diabètes partiels, de même, au cours de ceux-ci, l'accroissement du temps pendant lequel l'insuline poursuit son action hypoglycémiante peut être plus ou moins long, suivant l'importance du trouble.

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS DES VALEURS D'HYPOGLYCEMIE POST-INSULIENNE CHEZ LE CHIEN AVANT ET APRÈS RESECTION DES CANAUX PANCREATIQUES

Un certain nombre d'auteurs ont démontré qu'il existait un contrôle intrapancréatique des deux sécrétions : l'externe étant susceptible de neutraliser l'interne.

In vitro et *in vivo* de nombreux auteurs et notamment Epstein et Rosenthal ont montré que la trypsine est capable d'inactiver de fortes quantités d'insuline. Grott [38] constata que l'hypoglycémie consécutive aux injections d'insuline est toujours moins importante lorsque de la trypsine est injectée en même temps. Zunz [107] et La Barre [108], après injection de secrétine non hypotensive (Mellanby, Penau et Simonet), ont vu se produire une augmentation de la sécrétion pancréatique externe, en même temps qu'une hypoglycémie. Ils sont arrivés aux mêmes résultats en utilisant la méthode d'anastomose pancréatico-jugulaire entre deux chiens chloralosés et décapsulés. Après injections de sécrétine chez le donneur, ils constatèrent une hypoglycémie chez le receveur. Cœlho et Olivera [21], Gley et Hazard [37], Freud et Saadi Nazim [34] obtinrent les mêmes résultats après injection d'HCl par tubage dans le duodenum.

De l'ensemble de ces travaux, il ressort que la sécrétion pancréatique externe paraît susceptible de neutraliser plus ou mieux la sécrétion interne et de la freiner. Dans ces conditions, nous pouvions nous demander si l'importante augmentation de l'action hypoglycémiante de l'insuline

n'était pas liée à la suppression du pancréas exocrine. A cet effet, nous avons effectué des recherches chez des chiens à canaux pancréatiques sectionnés. On sait que dans ces conditions, les îlots persistent tandis que les acini dégénèrent.

Méthodes opératoires utilisées

On a eu recours à divers procédés opératoires afin de déterminer l'atrophie du pancréas ou de dissocier les deux fonctions de l'organe. Claude Bernard avait déjà poussé, dans les conduits excréteurs, une injection d'huile de suif ou de paraffine fondue. Dès que fut découverte la sécrétion interne, on revint à ce genre d'opération, dans l'espoir de supprimer les éléments de la sécrétion externe, de maintenir ou même d'exalter ceux de la sécrétion interne. Les résultats ont toujours été incertains ou douteux.

Abandonnant cette technique, d'autres expérimentateurs, tels : Arnozan et Vaillard, puis Vassale, Walter, Schulze et Ssobolew, Tiberti et Gonthier de la Roche, effectuèrent alors la ligature simple des canaux. Mais à la longue, ceux-ci peuvent se régénérer. Aussi, pratiqua-t-on par la suite la résection de ces canaux, au lieu de la ligature simple. C'est ce que firent notamment : Zunz et Meyer, Pende, Visenti, Mac Callum, Hess, Sinn, Guleke, Rosenberg et Happei, Lombroso, Kaminura, Voronoff, Saric [99]. Ces travaux ont porté sur l'étude des modifications histologiques consécutives à cette intervention. La technique de la résection totale de ces canaux est assez délicate.

Il existe toujours un gros canal principal qui émerge du pancréas à l'union du processus uncinatus et de la partie du pancréas adhérente au duodénum. Mais les avis divergent sur le nombre et la disposition des canaux accessoires. Pour la plupart des auteurs, il n'y en aurait qu'un, mais certains croient en avoir trouvé deux, Hess dit qu'il en existe trois; Laqua, quatre. Tout le monde insiste, en tous cas, sur la difficulté qu'on éprouve à repérer avec certitude

les canaux pancréatiques accessoires. D'après l'observation d'une centaine de chiens ayant subi des résections de canaux pancréatiques, de 1925 à 1928, Didry [28] conclut que pour être efficace, c'est-à-dire pour amener une suppression totale des fonctions externes de la glande, la résection de ce canal doit être effectuée sur quelques millimètres en décollant le pancréas du duodénum dans toute la région de ce canal, toujours très ténu, parfois à branches multiples et qu'il faut arracher. C'est cette technique que M. le professeur Aubertin utilisa pour les premiers chiens; mais si, dans ces conditions, l'opération semble radicale, elle a de gros inconvénients. En effet, la riche irrigation sanguine par les petits vaisseaux duodéno-pancréatiques la rend sanglante, avec tendance à hémorragie, avec fermeture de la plaie; et surtout le déchirement de quelques lobules pancréatiques, inévitable lors du décollement de l'organe, provoque l'issue au contact du duodénum de suc pancréatique et des réactions de stéatonécroses.

Aussi, délaissant cette technique, M. le professeur Aubertin adopta ensuite celle de Bottin [18]. Cet auteur étudia d'une façon systématique la disposition des canaux pancréatiques du chien par la méthode stéréo-radiographique, après injection de thorostrat dans le canal principal. Il arriva aux conclusions suivantes : dans 80 p. 100 des cas, il y a deux canaux excréteurs : le principal qui aboutit dans le duodénum par une papille importante située à 3 ou 4 centimètres au-dessus du point où le pancréas se divise en deux portions; il draine la quasi-totalité de la glande; l'accessoire qui aboutit soit à la papille hépatique, soit directement dans le duodénum à un demi-centimètre au-dessous de celle-ci. Dans 20 et 25 p. 100 des cas, il existe un canal surnuméraire très ténu qui aboutit directement dans le duodénum, à égale distance des deux papilles. D'après cet auteur, il n'en existerait jamais davantage; on ne trouverait pas de canaux débouchant sous la papille pancréatique principale ni au-dessus de la papille hépati-

que. Il est à remarquer que les canaux accessoires et surnuméraires communiquent toujours avec le canal principal. Pour ligaturer d'une façon totale les canaux pancréatiques du chien, on opérera de la façon suivante : « On commence par repérer sur la face antérieure du duodénum le canal pancréatique principal au niveau de son abouchement. On retourne le duodénum de façon à exposer sa face postérieure. On se porte en un point distant de 3 à 4 centimètres vers le haut de l'abouchement du canal pancréatique principal. A ce niveau, on suit le cholédoque suivant son trajet intrapariétal dans le duodénum. On voit deux vaisseaux sanguins, relativement importants, courant dans une direction transversale sur la paroi duodénale, distants l'un de l'autre d'à peu près 1 centimètre. Entre ces deux vaisseaux, il en circule deux autres beaucoup moins importants. On les sectionne entre ligatures, et en dessous on trouve le canal pancréatique accessoire directement, un peu au-dessus ou un peu au-dessous. »

Protocole des expériences

Après un séjour dans les dépendances du laboratoire, le chien subit l'épreuve d'hypoglycémie deux à trois fois, puis est opéré sous anesthésie générale. On renouvelle alors l'épreuve d'hypoglycémie dans les jours suivant l'intervention; puis un mois et trois mois environ après celle-ci, de façon à laisser la dégénérescence s'effectuer.

En raison de l'incertitude des techniques ci-dessus rapportées, nous avons vérifié, dans tous les cas, par des laparatomies successives, l'état de dégénérescence du pancréas. Au bout de trois mois, l'atrophie est généralement totale. Le pancréas est alors réduit au volume d'un mince cordon fibreux, dur et scléreux, du poids de 3 à 4 grammes.

Nous avons ainsi observé trois chiens.

Chien 9

Chienne noire à poils ras, du poids de 20 kg. 750. A subi l'épreuve d'hypoglycémie à l'état normal, les 7, 9, 15 mars 1934.

L'opération fut effectuée le 20, les épreuves d'hypoglycémie furent effectuées, selon le protocole mentionné plus haut, à trois reprises. Les courbes ainsi obtenues ne présentaient aucune variation notable. Les selles étaient normales; le chien engraissait de 3 kilos. On se demanda alors si le canal accessoire n'avait pas échappé à la ligature. Une laparatomie effectuée le 6 juillet, soit cent-huit jours après la première, montra un pancréas du calibre d'un crayon de gros diamètre, dur, présentant un aspect rétractile, en mosaïque, du fait de la délimitation des lobules pancréatiques avec processus de sclérose. Ce pancréas était accolé intimement au duodénum par un tissu fibreux très dense. On le décolla très difficilement; ce qui provoqua des hémorragies et obligea à ligaturer les vaisseaux duodéno inclus dans le pancréas sclérosé.

Des épreuves d'hypoglycémie furent faites à nouveau : les 10 et 27 juillet, soit quatre et vingt et un jours après l'opération; puis le 4 octobre (injection de 3 unités, 6 d'insuline au lieu de 5 unités), quatre-vingt-dix jours après la deuxième opération; puis le 1er novembre, soit cent dix-huit jours après.

Durant cette période, le chien reçut comme nourriture : 300 grammes de pain et 300 grammes de viande par jour.

Les selles étaient abondantes, molles, pâteuses, grisâtres. Le chien maigrit de 7 kg. 160 depuis la deuxième intervention. Il fut sacrifié le 7 novembre par piqûre du bulbe. On constata que le pancréas était alors réduit à un cordon fibreux pesant 2 gr. 75. L'examen histologique pratiqué par M. le professeur Lacoste a montré qu'il était riche en îlots. Le foie était assez gros (poids, 425 grammes), et présentait une infiltration graisseuse évidente mais sans dégénérescence. Le taux du glycogène hépatique fut trouvé égal à 1 gr. 290, et celui du glycogène musculaire à 0,864.

Chien 14

Griffon à poils très rudes, du poids de 22 kg. 900. A subi l'épreuve d'hypoglycémie : les 9 et 12 juillet 1934. L'opération fut effectuée le 17 juillet. Après l'opération, les selles étaient jaunâtres et pâteuses. Les courbes effectuées peu après ne montrèrent aucune variation dans leur allure générale (courbes non mentionnées). Les selles redevenant normales et le

poids du chien restant stable, on effectua le 6 novembre une laparatomie exploratrice dans le but de vérifier les ligatures. On trouva un processus uncinatus atrophié (confirmation de la ligature du canal principal), mais le reste du pancréas était normal, quoique fortement adhérent à l'antre gastro-intestinal. On décolla le pancréas du duodénum et on ligatura le canal accessoire hypertrophié.

Le 4 décembre 1934, on fit une nouvelle épreuve d'hypoglycémie.

Le 6 décembre, on fit à nouveau une laparatomie exploratrice. Le pancréas était atrophié, dur, du diamètre d'un petit crayon. On constata de nombreuses adhérences. Une biopsie du foie permit de constater à l'examen histologique une légère infiltration graisseuse. Le taux du glycogène était de 3,90.

Le 15 janvier 1935, on fit une quatrième laparatomie. Le pancréas était alors très dégénéré; le foie un peu dur et plus volumineux que de coutume, et un peu congestionné. Les selles étaient à ce moment alternativement molles, pâteuses et normales. La nourriture consista quotidiennement en 300 grammes de pain et 300 grammes de viande. Le chien engraissa. Son poids fut successivement : le 4 février, 24 kg. 600; le 18 avril, 23 kg. 300. La glycémie resta aux environs de : 0 g. 90.

Le 1er novembre 1935, soit un an après la deuxième opération, qui fut la seule efficace, on pratiqua une dernière épreuve d'hypoglycémie.

En définitive, si on ne tient compte que de la deuxième intervention, au cours de laquelle les canaux pancréatiques furent définitivement réséqués, nous avons pratiqué des épreuves d'hypoglycémie insulinique chez cet animal : un mois, trois mois, et neuf mois après la suppression de la sécrétion externe.

Chien 8

Chien de chasse du poids de 20 kg. 600. L'épreuve d'hypoglycémie fut effectuée à l'état normal : les 2 et 5 mars 1934. L'opération eut lieu le 8 mars. Dès le huitième jour après l'opération, les selles deviennent fétides et jaunâtres. La pâtée quotidienne est constituée par une ration de 300 grammes de pain et de 300 grammes de déchets osseux.

L'épreuve d'hypoglycémie post-opératoire fut effectuée les

12, 13 et 19 mars, soit : quatre, cinq et onze jours après l'opération, puis les 15 et 18 avril, soit : trente-neuf et quarante et un jours après la résection. Durant cette période, les selles furent très abondantes, pâteuses, fétides, et malgré une boulimie importante, le chien maigrit rapidement.

De nouvelles courbes furent effectuées : le 30 mai, les 1er et 4 juin, soit : quatre-vingt-trois, quatre-vingt-cinq, quatre-vingt-neuf jours après l'opération.

Le 11 juin, on effectua une pancréatectomie totale. Poids : 14 kg. 100. Le chien avait maigri de 6 kg. 500.

On constata au cours de l'opération que le pancréas était réduit à un simple cordon sclérosé, fibreux, du poids de 4 grammes. Le dosage de l'insuline effectué gracieusement par la maison de l'Endopancrine montra qu'il contenait : 4 unités, 68 d'insuline. Le chien mourut d'hémorragie quelques heures après l'opération.

Nous rapporterons au chapitre suivant le résultat de l'autopsie pratiquée chez cet animal, au cours de laquelle on a observé la présence d'un foie atteint de dégénérescence graisseuse complète. Cette affection surajoutée, étant venue transformer complètement les résultats de nos recherches sur l'action hypoglycémiante de l'insuline, nous ne tiendrons pas compte, dans l'exposé qui va suivre, des résultats obtenus à cet égard chez le chien 8, trois mois après la ligature des canaux. Ces résultats seront donnés dans le chapitre suivant. Dans ce chapitre-ci, nous ne rapporterons que les valeurs d'hypoglycémie observées lors des épreuves pratiquées immédiatement après la résection des canaux pancréatiques.

Nos résultats sont consignés dans les Tableaux : 25, 26, 27, 28 et 29 et les figures 18 et 19.

Nous pouvons les résumer de la façon suivante :

I. — Etude comparative des courbes normales et des courbes obtenues quelques jours après l'opération.

L'étude des différentes courbes faites les jours suivant l'opération montre qu'il n'existe aucune variation notable

dans l'allure générale de ces courbes par rapport à celles effectuées à l'état normal.

Ces faits prouvent que la rétention intra-pancréatique des produits de la sécrétion externe ne modifie pas l'action de l'insuline exogène.

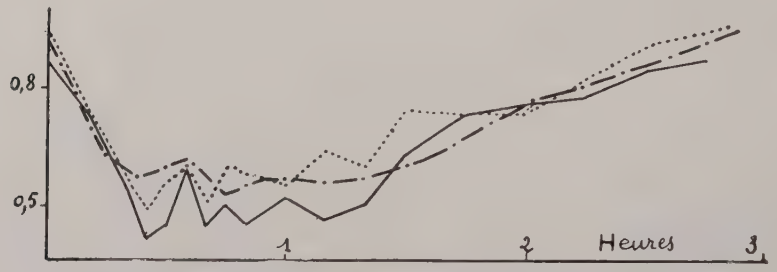


Fig. 18. — Courbes obtenues avant (en traits pleins) immédiatement après (en pointillés) et trois mois après (en traits mixtes) la résection des canaux pancréatiques chez le chien n° 9.

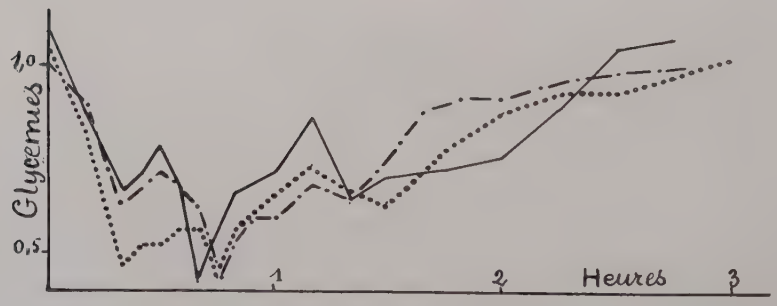


Fig. 19. — Courbes d'hypoglycémie post-insulinique avant (en traits pleins) 1 mois (en pointillés) et une année (en traits mixtes) après la résection des canaux pancréatiques chez le chien n° 14.

II. — **Etude comparative des courbes d'hypoglycémie obtenues longtemps après la résection des canaux pancréatiques.**

Nous avons dissocié de nos résultats ceux qui furent obtenus chez le chien 8, trois mois après la ligature des canaux, parce que cet animal présentait alors une dégéné-

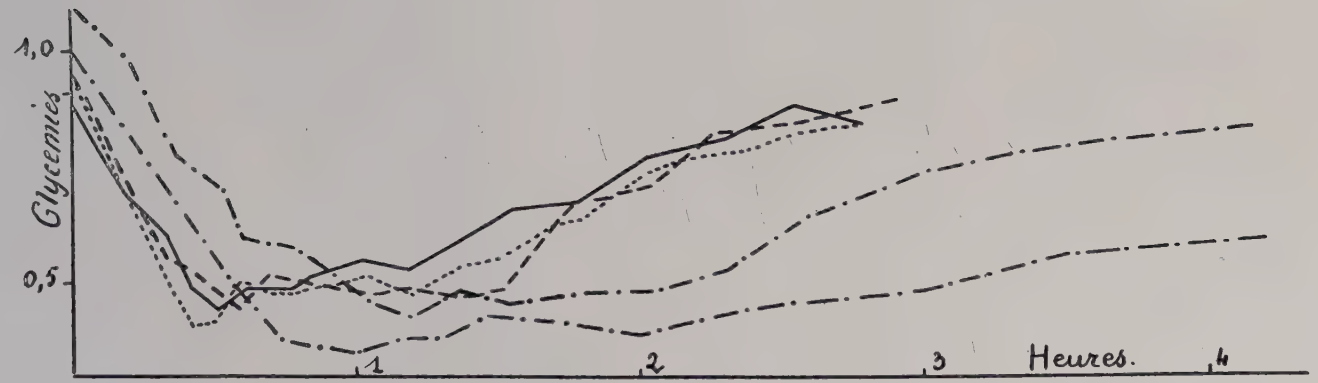


FIG. 20. — Courbes d'hypoglycémie obtenues avant et après résection des canaux pancréatiques chez le chien n° 8 : -(en traits pleins) type de courbe normale : - (en tirets) type de courbe obtenu dès les premiers jours suivant l'opération : - (en pointillés) type de courbe effectuée 1 mois après l'opération : -(en traits mixtes) types de courbes effectuées 3 mois après l'opération.

rescence graisseuse prononcée du foie, et que les valeurs d'hypoglycémie se trouvèrent ainsi très modifiées. Nous rapporterons ces faits dans le chapitre suivant. Chez les deux autres chiens, l'examen histologique du foie montra un certain degré d'infiltration graisseuse, mais peu accentuée. Et, en tout cas, il faut croire que ces lésions n'étaient pas suffisantes pour altérer la courbe d'hypoglycémie, car dans l'un et l'autre cas, les courbes se révélèrent tout à fait semblables à ce qu'elles avaient été chez ces animaux, avant et dans les jours suivant la ligature. Comme, dans ces deux cas, la dégénérescence du pancréas externe est totale, nous pouvons donc conclure que cette lésion ne modifie pas l'action hypoglycémiante de l'insuline.

TABLEAUX DES DIFFÉRENTES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE OBTENUES APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE D'INSULINE CHEZ LES CHIENS 8, 9 ET 14, AVANT ET APRÈS RÉSECTION DES CANAUX PANCRÉATIQUES.

TABLEAU XXV

TABLEAU DES DIFFÉRENTES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE OBTENUES APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE D'INSULINE CHEZ LE CHIEN 9 AVANT ET APRÈS RÉSECTION DES CANAUX PANCRÉATIQUES.

	Glyc. init.	Chute maxima	% chute maxima	Aire hypogly.	Temps assim.	Temps hypo-gly.	Aire assim.
Etat normal.							
N° 1	0,92	0,42	0,45	31,10	20	160	4,20
N° 2	0,96	0,45	0,52	35,10	25	165	4,72
N° 3	0,89	0,47	0,52	42,87	20	165	4,70
Après résection des canaux pancréatiques.							
4 jours après	0,94	0,45	0,47	38,47	25	165	5,62
21 jours après	0,93	0,45	0,48	41,30	45	190	11,65
90 jours après	0,90	0,41	0,45	44,95	55	195	9,72
118 jours après	0,93	0,40	0,42	39,69	45	170	11,14

TABLEAU XXVI

Tableau des différentes valeurs d'hypoglycémie obtenues après injection intraveineuse d'insuline chez le chien 9 avant et après résection des canaux pancréatiques.

	Index assim.	Tg. lig. assim.	Aire restaur.	Tg. lig. restaur.	$\frac{\text{Aire assim.}}{\text{Aire restaur.}}$
Etat normal.					
N° 1	2,25	2,10	26,90	0,30	0,15
N° 2	2,08	1,80	30,37	0,32	0,15
N° 3	2,60	2,35	37,17	0,32	0,12
Après résection des canaux pancréatiques.					
4 jours après	1,88	1,80	32,84	0,32	0,17
21 jours après	1,06	1,00	29,75	0,31	0,38
90 jours après	0,90	0,84	35,23	0,39	0,27
118 jours après	0,93	0,88	28,55	0,27	0,39

TABLEAU XXVII

Tableau des différentes valeurs d'hypoglycémie obtenues après injection intraveineuse d'insuline chez le chien 14 avant et après résection des canaux pancréatiques.

	État normal		Après résection des canaux	
	n° 1	n° 2	28 j. après	1 an après
Glycémie initiale	1,07	1,09	1,05	1,01
Chute maxima	0,67	0,69	0,62	0,42
Pourcent. chute max.	0,62	0,63	0,59	0,42
Aire d'hypoglycémie	55,99	56,22	61,02	32,89
Temps d'assimilation	30	40	45	45
Temps d'hypoglycém.	175	180	195	180
Aire d'assimilation	11,12	12,27	20,00	12,30
Index d'assimilation	2,07	1,58	1,31	0,93
Tang. lig. d'assimilat.	2,23	1,72	1,37	0,93
Aire de restauration	45,87	37,95	41,02	20,59
Tang. lig. de restaurat.	0,46	0,49	0,41	0,31
Rapport $\frac{\text{Aire assimil.}}{\text{Aire restaur.}}$	0,24	0,32	0,48	0,59

TABLEAU XXVIII

TABLEAU DES DIFFÉRENTES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE OBTENUES APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE D'INSULINE CHEZ LE CHIEN 8 AVANT ET APRÈS RÉSECTION DES CANAUX PANCRÉATIQUES.

	Glyc. init.	Chute maxima	Pourcent. chute maxima	Aire hypoglyc.	Temps assim.	Temps hypoglyc.	Aire assim.
Etat normal.							
N° 1	0,82	0,43	0,53	31,57	30	127	6,57
N° 2	0,84	0,41	0,49	30,88	30	141	6,57
Quelques jours après la résection.							
N° 1	0,90	0,51	0,56	51,00	25	150	6,37
N° 2	0,84	0,43	0,51	38,05	25	165	5,20
N° 3	0,83	0,49	0,59	35,27	25	143	6,40
Un mois après la résection.							
N° 1	0,89	0,46	0,51	43,95	35	180	9,75
N° 2	0,87	0,46	0,53	48,45	30	160	8,50

TABLEAU XXIX

TABLEAU DES DIFFÉRENTES VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE OBTENUES APRÈS INJECTION INTRAVEINEUSE D'INSULINE CHEZ LE CHIEN 8 AVANT ET APRÈS RÉSECTION DES CANAUX PANCRÉATIQUES.

	Index assim.	Tg. ligne assimilat.	Aire restaurat.	Tg. ligne restaurat.	Rap. $\frac{\text{Aire assi.}}{\text{Aire rest.}}$
Etat normal.					
N° 1	1,77	1,43	25,00	0,44	0,26
N° 2	1,63	1,36	24,20	0,37	0,27
Quelques jours après la résection.					
N° 1	2,24	2,04	41,62	0,41	0,15
N° 2	2,04	1,72	32,85	0,31	0,16
N° 3	2,36	1,96	28,87	0,41	0,22
Un mois après la résection.					
N° 1	7,45	1,31	34,20	0,31	0,28
N° 2	1,76	1,53	39,95	0,35	0,21

Conclusions

1. — La rétention intra-pancréatique de la sécrétion externe par la ligature des canaux n'entraîne aucune modification sur l'action de l'insuline exogène.

2. — Chez les chiens à canaux pancréatiques ligaturés depuis longtemps, l'action de l'insuline exogène n'est également pas modifiée.

3. — Il résulte de ces faits que l'augmentation de l'action hypoglycémiante de l'insuline, après pancréatectomie totale, ne peut pas s'expliquer par la suppression du pancréas exocrine.

4. — Il ne semble pas d'ailleurs qu'à l'état normal le contrôle de la sécrétion interne par la sécrétion externe du pancréas, exerce une influence très importante, puisque ni la rétention du suc pancréatique, ni la suppression des acini n'entraîne de troubles appréciables dans la régulation glycémique. Aucun de nos chiens à canaux pancréatiques ligaturés n'ont présenté, en effet, de glycosurie ni d'hyperglycémie, malgré l'alimentation normale. Cette constatation est d'ailleurs classique.

CHAPITRE V

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DE L'INSULINE CHEZ UN CHIEN PRESENTANT UNE DEGENERESCENCE GRAISSEUSE DU FOIE

La question de l'influence des affections du foie sur l'action hypoglycémiante de l'insuline est loin d'être résolue. Pour certains auteurs on observe une diminution de la sensibilité de l'organisme, vis-à-vis de cette hormone. (Nous empruntons ici ces données à l'article de M. le professeur Aubertin : « L'insulino-résistance » [3].)

Boller et Uberrak, étudiant l'insulino-résistance chez des sujets non diabétiques, atteints d'ictère ou de diverses affections hépatiques, ont trouvé qu'elle était en général très élevée, et d'autant plus, que l'insuffisance hépatique était elle-même plus accentuée.

De nombreux auteurs ont signalé des cas d'insulino-résistance chez les diabétiques atteints d'affection du foie : Mauriac et Aubertin, Labbé, Boulin et Balmus, Richter, Chabrol et Hébert, Mouriquand, Bernheim et Vincent, Mohler et Goldburgh; les malades mourant parfois de coma diabétique, malgré des doses considérables d'insuline; la quantité injectée, pouvant atteindre 1.600 unités par jour.

Mais c'est surtout dans le diabète bronzé que l'insulino-résistance a été observée par Vedel, Baumel et Pagès, Widal, Abrami, Weil et Laudat, Bosdon Leech, Sheldon, Allan et Constam, Stesson et Peter, Singer, Althaussen et Kerk, Root, Engel. L'insulino-résistance peut être également ici considérable. Elle n'est d'ailleurs pas fatale dans le dia-

bète bronzé, l'insuline pouvant agir normalement jusqu'à la mort du sujet. Engel pense que le degré de dégénérescence du parenchyme hépatique commande la réactivité du sujet dans ces cas. Dans plusieurs des observations précédentes, l'insulino-résistance n'est apparue en effet qu'en fin de maladie. Cependant, les lésions débordent de beaucoup le foie dans la maladie bronzée, et dans le cas d'Engel, en particulier, cet organe contenait encore 3 g. 06 de glycogène, alors que les muscles n'en contenaient plus du tout. L'insulino-résistance des hépatiques est d'autant plus difficile à expliquer, qu'elle est inconstante. Labbé et Boulin [61] chez les cirrhotiques, étudiés selon la technique de Hess Thayssen, ont noté des pourcentages de chute inférieurs à celui de l'état normal, mais aussi une plus faible vitesse de chute.

Par contre, d'autres auteurs ont constaté au cours d'affections hépatiques une plus grande activité de l'insuline. Chez des cirrhotiques, Klein [55] a trouvé, en effet, que l'insuline produisait à faible dose de l'hypoglycémie plus intense et plus prolongée. Hetenyi [47], Klein et Holtzer, Maragnon et Lopez Moralès ont observé également une hypoglycémie plus prononcée et une restauration de la glycémie plus tardive. Jimenez Diaz, Mancera et Vega [50] ont noté dans les hépatites aiguës des chutes toujours supérieures à la normale et des temps d'assimilation plus étendus, de même pour les cirrhoses, à de rares exceptions près. Collip [24], Kogan [57] ont observé également, dans ces cas, des hypoglycémies se prolongeant pendant plusieurs jours, après une seule injection d'insuline.

Il est difficile, du point de vue clinique, d'expliquer les raisons pour lesquelles on trouve, chez les sujets atteints d'affections du foie, tantôt une sensibilité normale à l'insuline, tantôt une hypersensibilité, tantôt une insulino-résistance. C'est qu'en fait, il y a hépatiques et hépatiques, et même, sous un nom identique, nous devons grouper en clinique les affections de processus certainement très diffé-

rents et de mécanisme complexe. C'est pour cela qu'il serait intéressant de pouvoir étudier expérimentalement des lésions toujours semblables à elles-mêmes, parce que produites dans des conditions analogues, sous l'influence d'un même facteur. S'il nous est actuellement difficile de comprendre pourquoi certaines maladies du foie entraînent un état de résistance à l'insuline, on peut parfaitement concevoir à priori, qu'une dégénérescence prononcée de l'organe, le privant de la plus grande partie de ses réserves glycogéniques, entraîne un accroissement de la sensibilité de l'organisme vis-à-vis de l'action hypoglycémiante de l'insuline. C'est, en effet, ce qui s'est produit chez notre chien 8, qui, ayant subi une ligature des canaux pancréatiques, présenta trois mois après une destruction presque complète de son parenchyme qui fut infiltré de graisse.

P. Mauriac et E. Aubertin [80] ont rapporté, en 1929, l'histoire d'un chien dépancréaté, maintenu en vie pendant quinze mois par l'insuline, et chez lequel fut découverte, à l'autopsie, une dégénérescence graisseuse complète du foie. Cette lésion n'existait pas chez un chien diabétique qu'Hedon [41] conserva pendant cinquante-sept mois. Comme ce chien avait été traité, non seulement par l'insuline, mais aussi par l'opothérapie pancréatique externe, à l'inverse du leur, qui resta plus de sept mois sans recevoir de pancréatine, P. Mauriac et E. Aubertin conclurent que la dégénérescence graisseuse du foie était liée à la carence de sécrétion pancréatique exocrine.

Minkowski le premier, puis U. Lombroso et Mirabile, Fischer, Mac Leod ont observé également des foies gras chez des chiens complètement dépancréatés. Mais la cause de cette lésion est diversement interprétée par ces auteurs. Pour Lombroso, elle réside dans le déficit de la fonction interne du pancréas. Fischer, dont les animaux furent maintenus en vie pendant plusieurs mois par l'insuline, se demande si cette dernière est la seule hormone pancréatique intervenant dans la glycorégulation. Mac Leod

attribue au contraire la lésion du foie à l'imperfection de la digestion provenant de la suppression du suc pancréatique.

Récemment, P. Valdiguié constata des lésions de dégénérescence graisseuse du foie chez trois chiens dépancréatés, qui avaient reçu constamment de la pancréatine, mais dont le traitement insulinique fut interrompu à diverses reprises. L'auteur rapproche ces faits de deux observations de diabétiques chez lesquels il trouva des foies gras à l'autopsie, bien que les malades n'aient pas présenté de signes d'insuffisance pancréatique externe, et que leurs acini fussent histologiquement normaux. P. Valdiguié conclut que la dégénérescence hépatique ne relève pas de la carence de la sécrétion externe, mais de celle de la sécrétion interne. En inoculant d'ailleurs des chiens normaux pendant plusieurs semaines, avec de l'acétone, il dit avoir obtenu des altérations importantes du foie.

Nous ne nions pas que la suppression de la sécrétion interne du pancréas ne puisse entraîner des lésions hépatiques. Mais nous apportons ici la preuve que la carence de la sécrétion externe de cet organe suffit à déterminer à elle seule des dégénérescences graisseuses rapides et profondes du foie.

Déjà dans le chapitre précédent nous avons signalé l'apparition après la ligature des canaux pancréatiques, d'une infiltration graisseuse chez un de nos chiens (chien 14) et même d'un début de dégénérescence graisseuse chez un autre chien (chien 9). Mais chez ces deux animaux le processus n'atteignit pas, et de loin, l'intensité de la dégénérescence observée chez le chien 8.

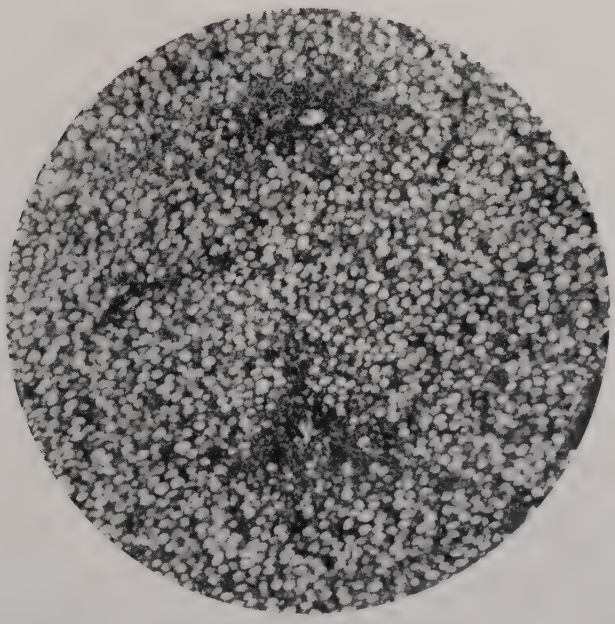
Nous avons rapporté l'observation clinique de ce chien dans le chapitre précédent. Nous rappelons que la résection des canaux pancréatiques fut effectuée chez cet animal le 3 mars 1935 après avoir subi à plusieurs reprises l'épreuve d'hypoglycémie insulinique. Le chien présenta rapidement tous les signes consécutifs à la suppression brutale de la

sécrétion pancréatique externe, selles abondantes, fétides, pâteuses, boulimie importante, amaigrissement rapide. Trois mois après on effectua une nouvelle épreuve d'hypoglycémie et on le sacrifia. Le pancréas était réduit à un mince cordon fibreux d'ailleurs riche en insuline. Le chien n'avait, en effet, présenté aucun signe d'insuffisance pancréatique interne. Par contre, les courbes d'hypoglycémie, faites peu avant la mort, montrèrent les différences importantes par rapport à ce qu'elles étaient avant et peu après la résection des canaux. Enfin cet animal présentait un énorme foie gras. Nous rapportons ci-dessous l'examen histologique pratiqué par M. le professeur Lacoste.

Examen du foie. — Cet organe pesait 885 grammes, il était de coloration jaunâtre, type « foie gras ». L'examen histologique a montré les faits suivants (Coupe 8) : Les lésions destructrices n'ont laissé subsister qu'un petit nombre de rangées cellulaires (de 3 à 8 en moyenne) autour de la veine centro-lobulaire. On est véritablement surpris que la vie ait pu se maintenir chez cet animal avec une si faible quantité de parenchyme hépatique, d'ailleurs altéré.

On distingue dans les lobules deux zones dont l'importance relative est en rapport avec le degré d'extension du processus dégénératif : une zone périphérique entièrement dégénérée et une zone centrale d'infiltration simple. Dans la zone dégénérée, les cellules hépatiques sont presque toutes transformées en grosses vésicules adipeuses sphériques, tassées les unes contre les autres, effaçant complètement les capillaires sanguins. De place en place, de rares éléments disséminés, isolés ou groupés en amas de quelques unités, ont persisté en conservant leurs constituants essentiels, tout en renfermant dans leur protoplasma de nombreuses petites gouttelettes graisseuses. Les cellules de Kupfer ne sont plus identifiables et les fibres grillagées du réticulum ont disparu totalement ou en grande partie. Dans la région centrale en état de simple infiltration graisseuse, les cellules

hépatiques sont encore bien reconnaissables; les travées de Remak ont conservé leur ordonnance typique, bien que les espaces capillaires soient manifestement plus dilatés qu'à l'état normal. Les cellules sont remarquables par la pré-



Coupe N° 8

Coupe N° 8. — Chien N° 8.

Foie. Hématéine. Éosine. Gr. = 60 D.

Vue d'ensemble. Dégénérescence graisseuse très étendue du foie; il n'existe que d'étroites plages de cellules hépatiques d'ailleurs chargées de graisse au voisinage des veines centro-lobulaires.

sence de nombreuses gouttelettes graisseuses, infiltrant largement le cytoplasme et confluent parfois en boules plus volumineuses. D'une façon générale, la surcharge adipeuse est d'autant plus accusée qu'on examine des cellules plus voisines de la zone dégénérée. Les cellules de Kupfer sont

encore visibles et renferment, pour la plupart, un petit nombre d'enclaves graisseuses; le réticulum est conservé et d'aspect normal. Les réactions classiques utilisées pour l'identification des lipides ont montré que dans leur ensemble ces enclaves sont constituées par des graisses neutres. En plus de ces lésions, il existe des altérations notables au niveau des espaces de Kiernan et au niveau de la veine centro-lobulaire. Beaucoup d'espaces de Kiernan de petite taille ont disparu et sont simplement représentés par une petite masse de tissu conjonctif un peu condensé dans laquelle on ne trouve plus ni rameaux Porte, ni branches de l'artère hépatique, ni canalicules biliaires. Ailleurs, et notamment au niveau des espaces de Kiernan plus volumineux, les destructions sont moins avancées et on trouve surtout des lésions d'endophlébite oblitérantes, des vaisseaux Porte et des phénomènes de dégénérescence graisseuse de l'épithélium des voies biliaires. En définitive, ces processus ont fait disparaître un grand nombre des petites ramifications des arborisations hépato-porto-biliaires. Les veines centro-lobulaires, moins sévèrement atteintes, sont loin d'être indemnes; il n'est pas rare d'y observer une réaction endophlébitique intense et même, en certains points, l'oblitération complète avec épaississement de la gaine conjonctive.

Ainsi, il résulte de cette observation qu'après la ligature des canaux pancréatiques, il peut survenir une dégénérescence graisseuse du foie. Il semble difficile de ne pas lier cette hépatite à la carence de sécrétion pancréatique externe puisque, dans ce cas, le pancréas endocrine était conservé, et que l'étude de la glycémie à jeun et l'analyse des urines ne révélèrent aucun trouble de la glycorégulation.

L'étude des courbes et des valeurs d'hypoglycémie obtenues chez le chien dont l'observation précède montre qu'il s'est produit, du fait de la dégénérescence graisseuse du

foie, des modifications importantes dans l'effet déterminé par l'injection d'insuline.

L'examen des courbes (fig. 20) et du tableau ci-joint (tableau 30) montrent que les modifications les plus impor-

TABLEAU XXX

Tableau des différentes valeurs d'hypoglycémie obtenues après injection intraveineuse d'insuline chez le chien 8 avant et après résection des canaux pancréatiques.

	Etat normal		Après resct. des can. panc.		
	n° 1	n° 2	n° 1	n° 2	n° 3
Glycémie initiale	0,82	0,84	1,01	1,08	1,09
Chute maxima	0,43	0,41	0,58	0,65	0,64
Pourcent. chute max.	0,53	0,49	0,57	0,60	0,58
Aire d'hypoglycémie	31,57	30,88	»	102,60	130,80
Temps d'assimilation	30	30	80	70	60
Temps d'hypoglycém.	127	141	»	270	330
Aire d'assimilation	6,57	6,67	16,45	28,07	24,75
Index d'assimilation	1,77	1,63	0,71	0,85	0,96
Tang. lig. d'assimilat.	1,43	1,36	0,72	0,92	1,06
Aire de restauration	25,00	24,20	»	sup. à 74	sup. à 106
Tang. lig. de restaurat.	0,44	0,37	»	0,32	0,23
Rapport $\frac{\text{Aire assimil.}}{\text{Aire restaur.}}$	0,26	0,27	»	inf. à 0,37	inf. à 0,23

tantes survenues portent sur la phase de restauration, comme il fallait s'y attendre. La ligne de restauration est très lente et sa tangente de plus en plus faible. L'aire de restauration se trouve ainsi accrue. Ces faits sont évidemment en rapport avec l'appauvrissement du foie en glycogène.

Il y a lieu de signaler, de plus, que la ligne de restauration ne présente pas d'onde de Thayssen ni de démarcation entre les deux phases primaire et secondaire de cette ligne. Nous retrouverons ce fait chez des chiens soumis au jeûne prolongé.

Chez le chien 8, à foie complètement dégénéré, les valeurs d'assimilation sont également accrues; il y a augmentation de la chute maxima et du pourcentage de cette chute, du temps d'assimilation et de l'aire d'assimilation. Mais les augmentations portant sur cette phase sont beaucoup moins grandes que celles portant sur l'autre phase, contrairement à ce qui se passe chez les chiens dépancréatés, au moins lorsque leurs réserves glycogéniques ne sont pas encore épuisées.

Il y a lieu, de plus, de penser que l'accroissement des valeurs de la phase d'assimilation est beaucoup moins considérable que dans le cas de pancréatectomie totale. On se souvient que, dans ce cas, l'aire d'assimilation devient environ vingt fois plus grande, et que le temps d'hypoglycémie maxima passe de vingt-cinq minutes à cent cinquante minutes. Ici, l'aire d'assimilation n'a que triplé et le temps d'hypoglycémie maxima est passé seulement de trente à soixante-dix minutes.

Il est vraisemblable que l'augmentation des valeurs d'assimilation constatées chez notre chien à foie gras est la conséquence du trouble apporté au phénomène de restauration. On conçoit en effet, que lorsque ceux-ci tardent à se produire, les dénivellements glycémiques déterminés par l'insuline peuvent être à la fois plus profonds et plus durables.Cependant, il faut signaler que la tangente de la ligne d'assimilation n'a pas bougé ou très peu, ce qui indique que l'action propre à l'insuline est restée identique à elle-même.

CHAPITRE VI

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DE L'INSULINE CHEZ LE CHIEN SOUMIS AU JEUNE PROLONGÉ

Nous avons vu dans le chapitre précédent que la phase de restauration de l'hypoglycémie produite par l'insuline chez un chien présentant un foie gras se trouvait considérablement accrue par rapport à ce qu'elle est normalement, et que la phase d'assimilation même se trouvait un peu augmentée. Nous avons pensé que cet accroissement de la phase d'assimilation était subordonné à celui de la phase de restauration : l'action hypoglycémiante de l'insuline se trouvant prolongée par le trouble apporté à la recharge glycémique du fait de l'insuffisance des réserves glycogéniques.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons effectué des recherches chez les chiens soumis pendant très longtemps au jeûne, afin d'épuiser leurs réserves sans entraîner de lésions de dégénérescence du foie.

D'après Schondorff, la répartition pour 100 du glycogène dans les organes d'un chien bien nourri est la suivante : Foie : 38; Muscle : 44; Moelle osseuse : 9; Peau : 4,5. Le glycogène total, en réserve dans l'organisme, n'est capable de maintenir la glycémie à son niveau normal que durant quarante-huit heures, si l'organisme est en état de métabolisme basal.

Une théorie depuis longtemps admise montre que ce serait la néoglucogénèse endogène qui, d'abord aux dépens des lipides, puis des protides, maintiendrait une quantité de glycogène suffisante pour assurer à la glycémie son taux normal.

Il est vrai qu'actuellement l'origine glycogénique aux dépens des lipides est controversée. (Voir l'article de M. le professeur Delaunay [27].)

De nombreux auteurs ont étudié la variation du glycogène hépatique et musculaire, soit à l'état normal, soit durant le jeûne, et les quantités de glycogène hépatique varient dans des limites considérables à l'état normal. Par exemple, Mouriquand et Leulier, chez le cobaye, ont trouvé des chiffres allant de 0,14 à 12,86 p. 100 (technique de Bierry et Gruzewska). Kutz sur les pigeons et Slosse, chez les souris, ont observé des variations comparables. En période d'inanition, les premiers auteurs constatent un abaissement important du glycogène hépatique, allant jusqu'à 0,097. Ces variations hépatiques forment un contraste frappant avec la fixité des réserves musculaires. Ils pensent que ce glycogène restant serait un glycogène statique, n'intervenant pas dans la glycogénolyse et qui ne baisserait pas aux approches de la mort; l'autre serait un glycogène dynamique.

Bierry, Gruzewska et Fandard ont trouvé que le glycogène peut exister en quantité encore notable dans le foie et dans les muscles, chez des chiens soumis à la diète hydrique. Ils ont obtenu des chiffres aux environs de 1,4 dans le foie et 0,15 dans les muscles après un jeûne prolongé. Mais à la période agonique, le glycogène musculaire et hépatique peut être réduit à l'état de traces. D'après ces auteurs, il deviendrait en conséquence difficile d'envisager les deux espèces de glycogène. De même, comme nous l'avons antérieurement vu, Hedon [41], après la mort de son chien diabétique, trouva un foie qui en était complètement dépourvu.

Quoi qu'il en soit, la détermination du glycogène, effectuée chez nos chiens normaux, nous a donné des résultats oscillant entre 4 et 5 grammes. Chez nos chiens à jeun, nous avons obtenu les chiffres suivants :

Chien 17 : glycogène hépatique = 2,124. Glycogène musculaire = 0,794 après quarante-trois jours de jeûne.

Chien 18 : glycogène hépatique = 1,549. Glycogène musculaire = 0,689 après quarante-trois jours de jeûne.

Protocole des expériences

Nos recherches ont porté sur quatre chiens. L'expérimentation fut conduite de la façon suivante : Les chiens subirent à l'état normal l'épreuve d'hypoglycémie post-insulinique. Puis ils furent soumis à une diète hydrique et pesés régulièrement. Les courbes d'amaigrissement sont mentionnées dans la figure ci-jointe (fig. 21).

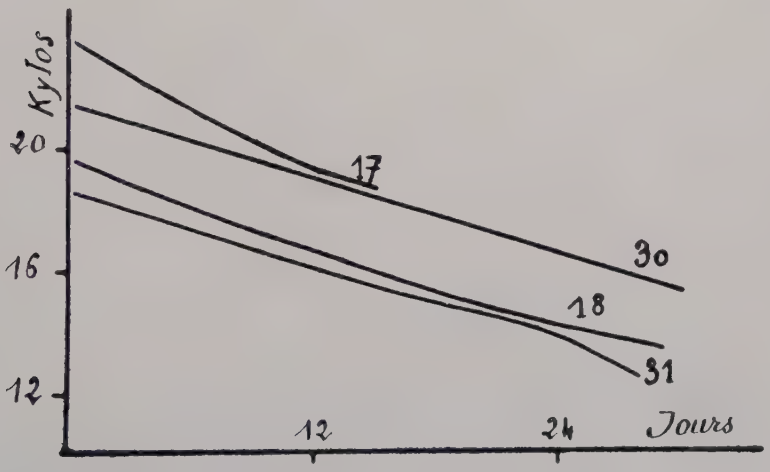


Fig. 21. — Courbe d'amaigrissement des chiens soumis au jeune prolongé (chiens 17, 18, 30, 31).

Les épreuves d'hypoglycémie furent répétées vers le huitième, puis vers le vingtième ou trentième jour après la mise au jeûne. Des analyses d'urines furent effectuées tous les deux jours et donnèrent les résultats suivants :

Eléments anormaux. — On constata la présence régulière de quelques centigrammes d'albumine. Mais ce symptôme existait déjà avant la mise au jeûne. Par contre, nous

n'avons jamais observé la présence de glucose ni d'acétone à quelque stade du jeûne que l'on fût.

Eléments normaux. — Une assez forte concentration de ces substances fut à signaler du fait de l'oligurie constatée. Volume maximum quotidien 250 cm³ pouvant descendre à 50 et même à *0*. L'urée durant les premiers jours oscilla autour de 30 grammes pour 1.000, mais vers la fin le taux monta considérablement jusqu'à 76 g. 2 avec une élimination de 250 cm³ (chien 17). Les chlorures furent toujours en faible quantité, de 2 à 5 grammes pour 1.000. Les phosphates, par contre, augmentèrent en moyenne de 3 à 6 grammes pour 1.000.

Les dosages de glycogène hépatique et musculaire furent effectués sur deux de nos chiens qui furent sacrifiés, les deux autres ayant été laissés en vie, dans le but de servir à d'autres expériences, en raison de la difficulté qu'on éprouve habituellement pour se procurer ces animaux. Nous avons utilisé, pour le dosage du glycogène la méthode suivante : L'hydrolyse fut effectuée selon la technique habituelle, à l'acide chlorhydrique chloruré. Le dosage du glucose ainsi obtenu fut pratiqué par la technique d'Hagedorn et Jensen.

Nous avons opéré ainsi : Le volume du liquide d'hydrolyse étant complété à 100 cm³, on filtre. Sur 10 cm³ du filtrat, en présence de phtaléine, on recherche la quantité de soude nécessaire pour arriver à la neutralité. On utilise pour cela, dans un premier temps, de la lessive de soude, diluée au quart, et on termine avec la solution N/10 : soit respectivement *n* et *n'*, le nombre de cm³ ajoutés. Sur une deuxième prise d'essai identique à la précédente, on ajoute *n* et *n'* cm³ de soude. On obtient ainsi une solution neutre sans phtaléine. On prélève très exactement plusieurs dixièmes de cm³ avec une pipette de Marcano; prélèvement que l'on traitera de la même façon que du sang. Dans le cas du dosage du glycogène hépatique il y a intérêt à diluer le

liquide neutralisé au demi. On doit opérer la filtration pour le dosage sur des cotons assez fortement tassés.

Si a est la quantité de glucose trouvée par la technique d'Hagedorn; $n + n'$ les quantités de solutions alcalines nécessaires pour neutraliser 10 cm³ de liquide d'hydrolyse, p le poids des organes prélevés, la quantité du glycogène contenu dans 100 grammes d'organes est donnée par la formule :

$$\frac{a \times (10 + [n + n']) \times 0{,}9}{p}$$

Etude des Chiens

Chien 17

Chien de chasse, du poids de 23 kg. 700.

L'épreuve d'hypoglycémie à l'état normal fut effectuée le 21 novembre 1934. La mise au jeûne date du 22 novembre. Après huit jours de jeûne, on effectue une autre courbe d'hypoglycémie. Devant les résultats obtenus on sacrifie le chien le 7 décembre, soit : quinze jours après.

Poids : 18 kg. 800, amaigrissement : 4 kg. 900.

Glycogène hépatique : 2 g. 124; musculaire 0 g. 797.

Chien 18

Poids : 19 kg. 700. L'épreuve d'hypoglycémie à l'état normal fut effectuée le 13 novembre 1934. La mise au jeûne date du 22. Durant le jeûne, l'épreuve d'hypoglycémie fut effectuée le 6 et le 21 décembre, soit respectivement après quatorze et vingt-neuf jours de jeûne

Poids : le 6 décembre 1934, 16 kg. 800; amaigrissement : 3 kg. 500 en quatorze jours.

Poids : le 11 décembre 1934, 15 kg. 200; amaigrissement : 4 kg. 500 en dix-neuf jours.

Poids : le 21 décembre 1934, 13 kg. 800; amaigrissement : 5 kg. 900 en vingt-neuf jours.

Le 4 janvier 1935, on pratiqua une pancréatectomie totale sans avoir redonné à manger au chien (Poids : 12 kilos). Le

glycogène hépatique est de 1 g. 549. Le chien meurt le lendemain.

Chien 30

Chien de garde, blanchâtre, à taches feu, du poids de 21 kg. 550. Après avoir subi l'épreuve d'hypoglycémie à l'état normal le 5 février 1935, l'animal fut mis au jeûne à partir du 12 février. L'épreuve d'hypoglycémie fut effectuée à nouveau durant le jeûne le 9 mars, soit après vingt-sept jours de jeûne. Le 12 mars le poids est de 15 kg. 500; soit amaigrissement de plus de 6 kilos en vingt-sept jours.

Chien 31

Petite chienne noire du poids de 18 kg. 600. L'épreuve d'hypoglycémie à l'état normal fut effectuée le 5 février 1935. La mise au jeûne date du 1er mars. L'épreuve d'hypoglycémie durant le jeûne fut effectuée les 22 et 28 mars, soit après vingt-deux et vingt-huit jours de jeûne, les poids étaient respectivement de 14 kg. 500 (amaigrissement : 4 kg. 100); et 12 kg. 750 (amaigrissement : 5 kg. 850). L'animal fut remis au régime normal le 29 mars 1935.

TABLEAU XXXI

Tableau des différentes valeurs d'hypoglycémie avant et après le jeûne.

Chien N°	Glyc. init.	Chute max.	% chute max.	Temps assim.	Temps hypogl.	Index assim.	Tg. lg. assim.
17. — Normal	0,88	0,45	0,51	25	117	2,04	1,80
8 jours de jeûne	0,85	0,36	0,42	90	infini	0,46	0,40
18. — Normal	0,91	0,52	0,57	20	240	2,85	2,06
14 jours de jeûne	0,80	0,33	0,41	25	235	1,64	13,2
29 jours de jeûne	0,95	0,55	0,57	40	infini	1,42	1,37
30. — Normal	0,91	0,53	0,58	25	150	2,32	2,12
27 jours de jeûne	0,88	0,53	0,60	35	infini	1,71	1,50
31. — Normal	1,08	0,56	0,51	20	108	2,55	2,80
22 jours de jeûne	1,05	0,51	0,48	40	300	1,20	1,27
28 jours de jeûne	0,99	0,56	0,51	45	infini	1,02	1,02

Résultats obtenus

Les faits marquants qui découlent des résultats obtenus sont les suivants (Voir Tableaux 31 et 32 et les figures 22, 23, 24, 25, 26) :

TABLEAU XXXII

Tableau des différentes valeurs d'hypoglycémie avant et après le jeûne.

Chien N°	Temps restaur.	Aire d hypogl.	Aire assimil.	Aire restaur.	Tg. lg. rest.	Rapport des aires
17. — Normal	92	21,89	5,04	16,85	0,38	0,29
8 jours de jeûne	infini	infini	16,75	infini	0	0
18. — Normal	220	41,52	4,20	37,32	0,23	0,11
14 jours de jeûne	210	22,77	0,41	22,36	0,15	0
29 jours de jeûne	infini	infini	12,55	infini	0	0
30. — Normal	125	30,79	6,62	24,17	0,42	0,27
27 jours de jeûne	infini	infini	7,27	infini	0	0
31. — Normal	88	25,52	5,60	19,92	0,63	0,28
22 jours de jeûne	260	59,10	11,25	47,85	0,19	0,23
28 jours de jeûne	infini	infini	10,90	infini	0,11	0,00

1° En ce qui concerne la glycémie à jeun nous n'avons observé que des variations très faibles. Ces faits sont d'accord avec les travaux antérieurement effectués par d'autres auteurs; la glycémie ne baisse pas ou très peu sous l'influence du jeûne. Morgulis et Edward ont montré que durant les premiers jours la glycémie baisse légèrement, mais quand la perte du poids atteint 10 pour 100 elle peut dépasser sa valeur à l'état normal : De même Lennox, O'Connor et Bellinger constatent chez l'homme les mêmes faits. Entre le deuxième et le quatrième jour, il y a baisse de la glycémie. Cette dernière reste ensuite étale une huitaine de jours et remonte ensuite à sa valeur initiale.

Ces faits se retrouvent chez certains de nos chiens, en particulier chez le chien 17.

2° En ce qui concerne les valeurs d'assimilation après un temps suffisant de jeûne, on observe une augmentation, du double environ, du temps d'hypoglycémie maxima, comme chez le chien présentant une dégénérescence graisseuse du foie. L'aire d'assimilation est accrue également comme chez ce dernier, mais d'une façon moins importante (deux fois au lieu de trois fois), ce qui s'explique, car, après le jeûne, la tangente de la ligne d'assimilation est abaissée, tandis qu'elle reste la même durant les premières minutes chez le chien à foie gras. Nous reviendrons plus loin sur l'explication de ce phénomène.

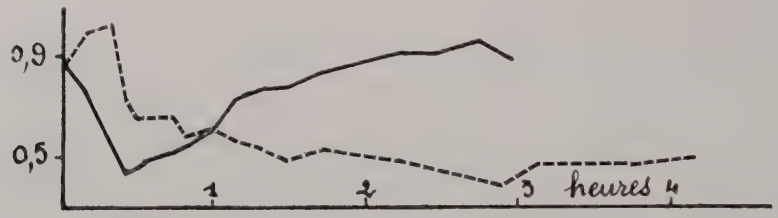


Fig. 22. — *Chien n° 17 :* Courbes d'hypoglycémie obtenues à l'état normal (en traits pleins) et durant le jeûne (en tirets) chez le chien n° 17.

3° En ce qui concerne la phase de restauration, on constate que la ligne de restauration tend de plus en plus, au fur et à mesure que le jeûne se prolonge, vers l'horizontale, et devient à la fin presque parallèle à l'axe des temps.

Cette modification semble évoluer de la façon suivante : Peu de jours après la mise au jeûne, la ligne de restauration présente encore une démarcation nette en ligne primaire et secondaire. Mais alors que la ligne primaire forme avec l'axe des temps un angle important et voisin de celui que l'on observe dans les courbes d'hypoglycémie effectuées à l'état normal, la ligne secondaire, au contraire, est presque parallèle à cet axe. Cet étalement de la phase secondaire s'effectue toujours à un niveau inférieur à celui de la glycémie de départ. Il semble d'autant plus

FIG. 23. — *Chien n° 18 :* Courbe d'hypoglycémie post-insulinique obtenue chez le chien n° 18 en état de jeune montrant un dérèglement entre les fonctions régulatrices de la glycémie.

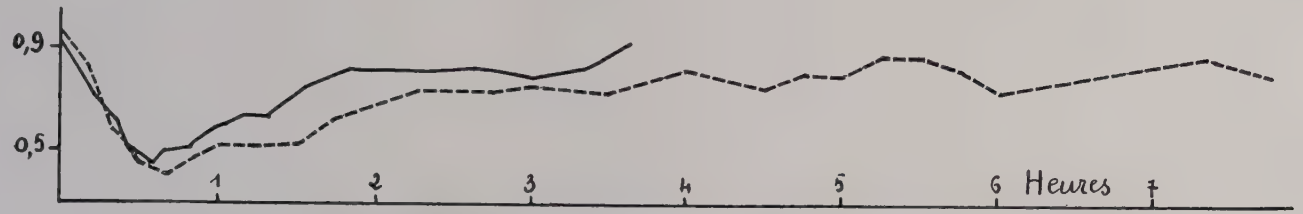


FIG. 24. — *Chien 18 :* Courbes d'hypoglycémie post-insulinique obtenues chez le chien n° 18 à l'état normal (en traits pleins) et durant un jeûne prononcé (en tirets).

éloigné de celle-ci que le jeûne est plus prononcé. Ce fait a pour conséquence de diminuer de plus en plus la longueur de la ligne primaire, si bien que, lorsque le jeûne est très avancé, elle n'existe plus, et la ligne de restauration est constituée uniquement par la ligne secondaire qui forme un plateau s'étalant au niveau de la glycémie minima observée.

On se rappelle que nous avons considéré les accidents de la courbe de restauration comme la manifestation d'une insulinémie endogène réactionnelle, consécutive à la poussée hyperglycémique d'origine adrénalinique qui se produit dès le début de la phase de restauration. Ici la ligne pri-

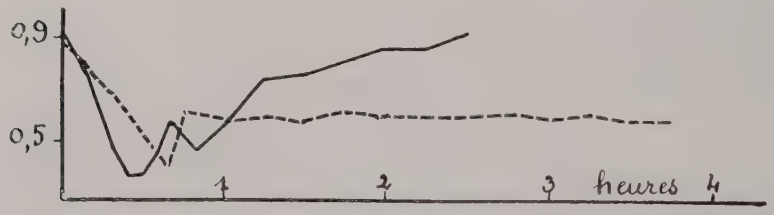


Fig. 25. — *Ch en n° 30 :* Courbes d'hypoglycémie post-insulinique obtenues chez le chien n° 30 avant (en traits pleins) et durant un jeûne prononcé (en tirets).

maire serait bien due, comme dans le cas précédent, à la glycogénolyse pure, mais la ligne secondaire proviendrait de la déficience rapide et brutale de cette glycogénolyse : l'insuline endogène n'intervenant que fort peu, et d'autant moins que le jeûne est plus avancé. La remontée de la glycémie durant cette dernière période serait alors liée à la fonction néoglucogénétique, forcément très lente; c'est pourquoi nous n'avons pu observer le retour de la glycémie à sa valeur initiale malgré un temps d'expérimentation qui a duré de six à huit heures.

Cette carence d'insulinémie endogène, démontrée sur les courbes d'hypoglycémie par l'absence d'onde de Thayssen, s'explique ici par le fait que la phase de restauration s'amorce sur un mode mineur, en raison de la pauvreté en

glycogène de l'organisme; l'excitation du pancréas interne est donc réduite par rapport à la normale. Ceci nous paraît donc conforme à notre interprétation. Mais il y a plus. MM. Aubertin, Lacoste et Saric [6] ont en effet montré que le pancréas interne, à la suite du jeûne prolongé, est moins excitable que normalement, et qu'il faut une hyperglycémie plus forte et plus durable pour déclancher une décharge d'insuline. On conçoit dans ces conditions que ces deux facteurs s'ajoutent pour minimiser les réactions exportatrices des îlots et supprimer la phase de Thayssen.

4° En même temps que les valeurs de la restauration s'accroissent sous l'influence du jeûne, les valeurs de la

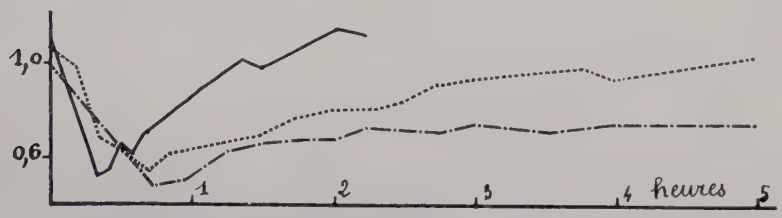


Fig. 26. — *Chien n° 31 :* Courbes d'hypoglycémie post-insulinique obtenues chez le chien 31 à l'état normal (en traits pleins) et durant le jeune.

phase d'assimilation augmentent également, mais dans des proportions beaucoup plus faibles et du même ordre que celles que nous avons observées chez le chien à dégénérescence graisseuse complète du foie. Il y a donc tout lieu de penser, comme dans ce dernier cas, que si le temps d'assimilation se prolonge c'est parce que la recharge glycémique s'effectue mal.

Cependant il y a une différence essentielle entre le chien à foie gras et les chiens à jeun, c'est que chez l'animal à foie gras, la tangente de la ligne d'assimilation, durant les premières minutes, reste la même qu'à l'état normal. La chute de la glycémie s'effectue au rythme normal, mais elle le fait plus longtemps parce que la réaction hyperglycémiante tarde à se produire. Dans le cas du jeûne, le

temps d'assimilation est également accru pour la même raison, mais l'assimilation se fait d'une façon moins intense que normalement, car la tangente de la ligne d'assimilation est très abaissée.

Il en résulte qu'il est certainement comburé moins de glucose par unité de temps, sinon en totalité, que normalement, comme si, sous l'influence du jeûne, les cellules de l'organisme se trouvaient dans un état d'aptitude moins prompte à métaboliser les glucides sous l'influence de l'insuline. Cette raison n'existe pas chez notre chien à dégénérescence graisseuse du foie, qui fut nourri d'une façon normale. Ainsi le jeûne, non seulement retarde les réactions exportatrices du tissu insulaire, mais aussi paraît diminuer dans une certaine mesure la réactivité cellulaire, vis-à-vis des actions métabolisantes exercées par l'insuline.

Si finalement, la phase d'assimilation aboutit à une métabolisation de glucose un peu plus abondante que normalement, cela tient à ce que les processus d'assimilation, bien que ralentis, sont prolongés du fait des troubles apportés dans la phase de restauration, troubles qui masquent en définitive une sorte d'amoindrissement de l'assimilation, survenu sous l'influence de la réduction prolongée des échanges déterminés par le jeûne.

CHAPITRE VII

DISCUSSION ET ESSAI SUR LE MECANISME QUI PRESIDE A L'AUGMENTATION HYPOGLYCEMIANTE DE L'INSULINE SOUS L'INFLUENCE DE LA PANCREATECTOMIE

Nous avons constaté, au cours de nos recherches, que l'action hypoglycémiante d'une même dose d'insuline était beaucoup plus grande après pancréatectomie qu'à l'état normal.

1° Nous nous sommes demandé si cette hypersensibilité de l'organisme dépancréaté vis-à-vis de l'insuline ne provenait pas de la suppression de la sécrétion pancréatique externe. Plusieurs travaux semblent en effet avoir établi qu'il existe une sorte de contrôle de la sécrétion pancréatique interne par la sécrétion pancréatique externe, cette dernière ayant la propriété de neutraliser plus ou moins la première.

Mais les recherches poursuivies chez les chiens à canaux pancréatiques réséqués nous ont permis de conclure que ce n'est pas de ce côté qu'il faut chercher l'explication de l'accroissement de l'action hypoglycémiante de l'insuline. D'une part en effet, cette action n'est pas modifiée immédiatement après la ligature des canaux, alors qu'il existe une rétention intrapancréatique du suc des acini, et que l'on peut penser à une résorption par les humeurs des éléments de ce suc; d'autre part, plusieurs mois après l'opération, alors que la glande acineuse est complètement dégénérée et qu'il n'existe plus que des îlots de Langerhans dans le cordon fibreux que constitue alors le pancréas atrophié,

l'insuline présente le même effet sur la glycémie qu'à l'état normal.

Nous croyons d'ailleurs que, s'il existe vraiment un système de régulation intra-pancréatique de l'incrétion insulaire par la sécrétion acineuse, celle-ci ne joue pas à l'état normal un rôle très important.

2° Nous nous sommes ensuite demandé si l'augmentation de l'action hypoglycémiante de l'insuline produite par la pancréatectomie ne pouvait pas être expliquée par un trouble apporté dans le processus de recharge du sang en sucre.

Mais dans la première semaine suivant la pancréatectomie, alors que l'animal est encore en bon état de nutrition, la reconstitution du taux du sucre sanguin s'effectue d'une façon très satisfaisante. Si le temps pendant lequel cette reconstitution se produit est plus grand qu'à l'état normal, ce qui se conçoit étant donné qu'elle est plus importante à effectuer, elle ne se réalise pas moins d'une façon aussi intense que chez l'animal non diabétique, au contraire, puisque la tangente de la ligne de restauration est plutôt plus élevée. Ceci ne veut pas dire d'ailleurs que, quoique se déroulant activement, le processus de recharge glycémique ne puisse pas être retardé par lui-même dans son déclanchement; la question se posera tout à l'heure de savoir si l'action hypoglycémiante de l'insuline se poursuit plus longtemps parce que le système antagoniste tarde à intervenir, ou bien si c'est parce que l'effet hypoglycémiant de l'insuline est vraiment si important qu'il recule *ipso facto* l'entrée en jeu du mécanisme hyperglycémiant.

A priori, on peut concevoir que l'action de l'insuline se prolonge et abaisse par conséquent d'autant plus la glycémie que l'organisme met plus de temps à réagir contre ce processus. Les observations que nous avons faites chez les chiens ne disposant plus que de quantités minimes de glycogène, soit du fait d'une dégénérescence graisseuse du foie, soit du fait d'une inanition prolongée, montrent en

effet, non seulement que la restauration de la glycémie tarde à s'amorcer et s'effectue avec une très grande lenteur, mais aussi que, par voie de conséquence, l'action hypoglycémiante de l'insuline dure plus longtemps. Cependant, l'augmentation du temps pendant lequel cette chute se produit est beaucoup plus faible que celle que l'on observe chez le chien dépancréaté, lorsque du moins cet animal est encore dans un état de nutrition satisfaisant. Ce temps n'est augmenté que du double environ dans le premier cas, alors qu'il est quintuplé dans le deuxième cas.

Chez nos chiens dépancréatés, devenus cachectiques plusieurs mois après l'intervention, ce temps d'hypoglycémie maxima se trouve accru encore et devient six à sept fois plus grand. Or, à ce moment, du fait de l'épuisement des réserves glycogéniques, la ligne de restauration prend une allure analogue à celle qu'elle revêt chez les animaux à foie gras ou chez les chiens inanitiés, et cette petite augmentation supplémentaire du temps d'hypoglycémie maxima est certainement due à la perturbation apportée alors aux processus de recharge glycémique.

3° Nous avons vu que, chez le chien dépancréaté, la chute maxima du taux du sucre du sang obtenu pour une quantité d'insuline est d'autant plus grande que la glycémie initiale est plus élevée. Radoslaw a le premier montré le même phénomène chez les diabétiques. Nous nous sommes demandé si ce fait ne pouvait pas s'expliquer en ramenant le mode d'action de la déperdition du sucre sanguin aux lois qui régissent les réactions physico-chimiques, c'est-à-dire surtout à la loi d'action de masse.

Supposons que chez le chien normal, la glycémie soit de *un* et de *n* chez le chien dépancréaté. Dans un même volume de sang, il y aura après pancréatectomie *n* fois plus de mollécules de glucose qu'avant. Donc une même quantité d'insuline aura *n* fois plus de mollécules de glucose à sa disposition. La chute, c'est-à-dire la quantité de glucose disparu par litre de sang, devrait être de l'ordre de

n fois plus plus grand, c'est à dire que la chute de la glycémie serait fonction de n. Si la réaction se faisait linéairement, il y aurait proportionnalité intégrale.

Cette hypothèse revient en fait à assimiler le mode d'action de l'insuline au mode d'action des ferments. Victor Henry, en 1903, étudiant la vitesse d'hydrolyse du saccharose en fonction de sa concentration sous l'influence de la sucrase, arriva au résultat suivant : en milieu très concentré (N), la vitesse d'hydrolyse est constante à chaque instant; en milieu très dilué (7 N/1.000), la vitesse décroît rapidement avec le temps. Pour des concentrations intermédiaires, la vitesse d'hydrolyse est à chaque instant proportionnelle à la quantité de saccharose qu'il reste à intervertir, c'est-à-dire que la vitesse décroît à mesure que la concentration diminue. Il explique mathématiquement ces faits en disant que le ferment se fixe, non seulement sur le produit à hydrolyser, mais aussi sur les corps résultant de cette hydrolyse. Cette affinité serait de 60 pour le saccharose, 11 pour le glucose et 17 pour le lévulose. Ici le phénomène est l'inverse, l'insuline transformant le glucose en un corps de poids moléculaire plus élevé. Les concentrations de glucose sanguin se rapprochent (7 N/1.000 à 10 N/1.000) des faibles concentrations étudiées par cet auteur; l'allure (comme nous le verrons plus loin) de la vitesse de disparition de sucre sanguin est du même type que celle du saccharose. Il est vrai qu'ici, les modalités d'action de l'insuline ne sont pas entièrement comparables avec celles de la sucrase, sa concentration n'est pas constante du fait de son élimination de l'organisme, de plus la restauration fonctionne en même temps, quoique ce fait soit peu important pour les chiens carencés en glycogène. En conséquence, si la comparaison est possible entre l'action de l'insuline et celle d'un ferment, nous devons trouver une variation de chute de la glycémie, fonction de la concentration en sucre sanguin. Ces variations parallèles peu-

vent être contrôlées par l'étude comparative des facteurs suivants :

Tangente moyenne de l'angle de la ligne d'assimilation. (Vitesse moyenne de chute).

La comparaison nous montre que la chute est d'autant plus rapide que la glycémie est elle-même plus élevée.

Mais la vitesse de cette chute n'est pas constante pour chaque point de la ligne d'assimilation. Cette ligne, comme nous l'avons vu, est divisible en deux parties : la première, très inclinée, à légère courbure dirigée vers le haut; la deuxième, très profondément incurvée, également vers le haut. Nous avons noté que cette démarcation est plus subjective qu'objective, donc on peut admettre que c'est exactement le même phénomène qui se poursuit. Si à chaque point on mène une tangente à la courbe (au sens géométrique du mot), on constate que cette tangente s'éloigne d'autant plus de la verticale que le temps augmente, mais aussi que la glycémie diminue; donc la vitesse de chute est d'autant plus forte que la glycémie est elle-même plus élevée. Ces faits vérifient bien notre hypothèse.

Pour les courbes intraveineuses, une objection peut nous être faite : durant les dix, quinze premières minutes, on observe un retard à cette chute, la ligne est moins inclinée alors qu'elle devrait l'être davantage.

Si nous nous rapportons aux travaux de Kepinow, Ledebt et Petit Dutaillis qui ont étudié chez les chiens normaux la rapidité de disparition de l'insuline injectée par voie intraveineuse, nous constatons que cette fixation demande un certain temps; d'autre part, la réaction chimique entraînant la disparition du glucose n'étant pas instantanée, nous devons conclure que la chute, tout à fait au début, ne doit pas être aussi intense qu'elle doit l'être lorsque la réaction est en pleine activité; il doit donc y avoir un crochet dans la courbe. Ce fait a déjà été mentionné par Hess Thayssen chez des individus normaux, et nous-même, chez nos chiens, nous l'avons fréquemment observé. Ce retard à la chute est

pour Hess Thayssen de six à dix minutes. Chez nos chiens dépancréatés, on constate dix, quinze minutes. Ce temps plus étendu peut s'expliquer par l'augmentation de la concentration du sucre sanguin.

Si nous comparons maintenant les chutes maxima, on constate qu'elles diminuent avec la valeur de la glycémie initiale. Mais la comparaison des pourcentages de chute maxima doit donner une meilleure idée du phénomène. Si le fait est vérifié, dans son intégralité, ces pourcentages doivent être identiques. L'expérience montre bien que chez le chien dépancréaté la variation de ce facteur d'une courbe à l'autre est très faible, ce qui corrobore l'hypothèse.

En résumé, nous voyons que la valeur de la glycémie initiale permet d'expliquer la variation de certains facteurs pour les courbes effectuées après pancréatectomie, mais que cette influence ne peut être invoquée pour les variations constatées après pancréatectomie par rapport à l'état normal.

On peut donc dire que : *tout se passe comme si le glucose constituant l'excès de la glycémie était plus facilement labile que celui constituant la glycémie normale*. Si l'on compare la glycémie à une accumulation de dés les uns sur les autres, accumulation d'autant plus haute que la glycémie serait elle-même plus élevée, les dés, situés au sommet, ont un équilibre beaucoup plus instable que ceux placés à la base.

4° Ainsi la surcharge des humeurs en glucose explique pour une part l'augmentation très importante de l'action hypoglycémiante de l'insuline. C'est de cette élévation de la glycémie que dépendent en grande partie l'accroissement de la chute maxima et le maintien ou l'élévation de la tangente de la ligne d'assimilation. L'insuline permet à l'organisme d'utiliser d'autant plus de glucose et d'autant plus vite, qu'elle en a davantage à sa disposition.

Cependant, à côté de l'augmentation de la chute maxima, la dépancréatisation produit également un important

accroissement du temps que met cette chute maxima à se produire. Or, cet accroissement n'est nullement fonction, comme l'est la chute maxima, du degré de la glycémie initiale.

Que la glycémie soit haute ou basse, que le diabète n'ait pas été contrôlé, ait été partiellement combattu ou exactement maîtrisé par l'insulino-thérapie, on observe toujours un temps d'hypoglycémie maxima, environ cinq fois plus grand que la normale chez les animaux complètement dépancréatés.

Ce phénomène est *caractéristique de l'état diabétique,* il apparaît et disparaît avec lui dans les cas de diabètes transitoires par altération momentanée du greffon chez les chiens partiellement dépancréatés. L'accroissement du temps d'hypoglycémie maxima est d'ailleurs plus ou moins grand selon que l'on provoque un petit diabète par pancréatectomie partielle, ou un grand diabète par pancréatectomie totale, et ceci corrobore ce qui a été observé chez l'homme dans les diabètes bénins et graves par Norgaard et Thayssen.

L'explication de ce phénomène nous semble encore impossible. A priori, il apparaît même paradoxal. On pourrait en effet s'attendre à voir se constituer dans l'équilibre glycémique, après la suppression du mécanisme hypoglycémiant assuré par le système insulaire, une prédominance du mécanisme hyperglycémiant, réglé par les surrénales, la thyroïde, l'hypophyse, et par suite une limitation de l'action hypoglycémiante de l'insuline exogène et d'autant plus que l'insuline endogène ne peut pas surajouter son effet à celui de la précédente. En fait, c'est un phénomène inverse que l'on observe. Il y a là un problème à résoudre qui nous paraît encore insoluble.

Peut-être faut-il se demander si l'augmentation du temps pendant lequel l'action hypoglycémiante de l'insuline se poursuit, ne serait pas due à une hypoexcitabilité du système antagoniste et notamment de la surrénale. Les expé-

riences de La Barre ont montré, en particulier, que l'excitant normal de ce système est l'hypoglycémie.

L'hyperglycémie dans le diabète doit donc mettre ces glandes au repos de la même manière que le jeûne met au repos le pancréas insulaire; et l'on sait que, dans ce cas, ce dernier ne réagit plus avec la même vivacité qu'à l'état normal, au point qu'il peut se constituer un véritable diabète du jeûne.

On peut objecter à cette manière de voir que, chez nos chiens dépancréatés ayant encore des réserves glycogéniques suffisantes, la recharge de la glycémie s'effectue d'une façon satisfaisante quoique beaucoup plus tard qu'à l'état normal, et que ceci ne paraît pas en faveur d'un trouble fonctionnel du système surrénalo-glycogénique. Mais cette objection ne tient pas compte de la distinction qu'il y a lieu de faire entre les fonctions d'exportation et les fonctions d'élaboration des glandes endocrines. Ainsi que l'ont montré MM. Aubertin, Lacoste et Saric, après le jeûne prolongé, le pancréas interne est rempli d'îlots chargés d'insuline, et cependant, il faut une hyperglycémie plus forte et plus prolongée qu'à l'état ordinaire pour déclancher l'insulinémie. Une fois amorcée, celle-ci, d'ailleurs, est aussi importante que normalement. En mettant l'organe au repos, l'insuline a permis au système insulaire d'accroître ses réserves, mais elle a émoussé sa réactivité aux processus d'hyperglycémie. De même, en provoquant une élévation constante du sucre du sang, la pancréatectomie a peut-être pour effet d'émousser la sensibilité réactionnelle des glandes hyperglycémiantes aux processus d'hypoglycémie, de telle sorte qu'il faut une hypoglycémie plus prolongée pour entraîner une décharge d'adrénaline. Mais celle-ci une fois amorcée, on peut penser qu'elle s'effectue ensuite avec une intensité normale.

En d'autres termes, le trouble diabétique ne perturberait pas le processus de recharge glycémique, mais aurait pour effet de le rendre plus long à entrer en jeu, ce qui entraî-

nerait secondairement une prolongation de l'action hypoglycémiante de l'insuline.

Cette hypothèse qui ne repose que sur un raisonnement par analogie est, il est vrai, en contradiction avec les conceptions qui font jouer dans la pathogénie du diabète un rôle de premier plan à la surrénale.

Nous ne saurions entreprendre l'étude de cette question dont la solution reste pendante. Et d'ailleurs nous ne croyons pas que la théorie que nous venons d'entrevoir présente une base suffisante pour constituer un élément de discussion à ce sujet.

CONCLUSIONS

I. — Après une injection intraveineuse d'un quart d'unité d'insuline par kilogramme du poids du corps chez le chien normal, il se produit en vingt-cinq minutes environ, une baisse de 40 à 50 p. 100 du taux de la glycémie qui revient ensuite à son niveau initial en une centaine de minutes en moyenne. La courbe représentative du processus de recharge glycémique présente généralement une démarcation en deux lignes d'inclinaison différente, la première, ligne primaire qui suit l'hypoglycémie, ayant une tangente plus élevée; et la deuxième, ligne secondaire qui fait suite à la première, ayant une tangente plus basse. Très souvent entre ces deux lignes une onde d'hypoglycémie peut s'inscrire.

Nous pensons que la ligne primaire illustre le processus adrénalino-glycogénique qui préside à la restauration de la glycémie, et que le changement d'inclinaison qui marque la ligne secondaire, et à fortiori l'onde d'hypoglycémie qui sépare ces deux lignes est dû à une intervention d'une insulinémie réactionnelle déclanchée à partir du système insulaire, par le processus hyperglycémiant. Lorsque ce processus hyperglycémiant se produit rapidement et intensément, le pancréas est vivement sollicité et sa réponse est suffisante pour provoquer une hypoglycémie réactionnelle transitoire. Quand le processus de recharge glycémique s'amorce, au contraire, d'une façon plus modérée, la réponse insulaire peut être plus faible et provoquer seulement un ralentissement dans la restauration de la glycémie, d'où un simple changement dans l'inclinaison de la courbe. Chez les chiens dépancréatés, ces particularités de la ligne de restauration disparaissent, ce qui montre bien qu'elles sont d'origine pancréatique.

Chez les animaux dont les réserves glycogéniques sont épuisées, soit du fait d'une dégénérescence graisseuse du foie, soit à la suite d'une inanition prolongée, la démarcation en lignes primaire et secondaire de la courbe de restauration et l'onde d'hypoglycémie réactionnelle font également défaut, parce que le processus de recharge glycémique se fait sur un mode mineur, incapable d'exciter suffisamment le système insulaire.

II. — L'action hypoglycémiante de l'insuline est considérablement accrue après pancréatectomie. La chute maxima de la glycémie est beaucoup plus importante. Le temps pendant lequel elle se produit est environ cinq fois plus grand qu'à l'état normal. L'aire d'hypoglycémie est de vingt à trente fois plus étendue.

III. — Cet accroissement de l'action hypoglycémiante de l'insuline n'est pas dû à la suppression de la sécrétion exocrine, qui, d'après certaines recherches, exercerait, à l'état normal, un contrôle de la sécrétion insulaire .

Chez des chiens à canaux pancréatiques réséqués, l'insuline a produit le même effet hypoglycémiant qu'à l'état normal, aussi bien dans les heures suivant la résection, alors qu'il existait une rétention des sécrétions acineuses, que plusieurs mois après alors que le pancréas exocrine était complètement dégénéré.

Il ne semble pas d'ailleurs que le contrôle exercé par la sécrétion exocrine sur la sécrétion endocrine du pancréas exerce normalement une influence appréciable sur la glycorégulation.

IV. — L'accroissement de l'action hypoglycémiante de l'insuline après pancréatectomie ne peut pas s'expliquer par une insuffisance des processus de rétablissement de la glycémie. Chez les chiens dépancréatés, en bon état de nutrition, ayant encore des réserves glycogéniques importantes, ces processus s'effectuent, en effet, avec une intensité plutôt accrue.

V. — L'accroissement, après dépancréatisation de la chute maxima de la glycémie produite par l'insuline, est principalement fonction du degré de l'hyperglycémie initiale, ce qui paraît s'expliquer par une sorte d'action de masse.

VI. — L'augmentation du temps pendant lequel l'hypoglycémie post-insulinique se poursuit, n'est pas fonction, par contre, du taux de la glycémie initiale. Cette augmentation est constante après l'ablation du pancréas, que le diabète soit traité ou non, que la glycémie soit ramenée ou non à sa valeur normale par un traitement convenable.

Elle est accrue, mais dans des proportions minimes, par l'épuisement des réserves glycogéniques survenant à la longue chez l'animal insuffisamment insuliné et devenu cachectique. Elle reste considérable même quand la recharge glycémique s'effectue avec une intensité normale, comme il arrive aussi longtemps que l'animal reste en bon état de nutrition, grâce à un traitement satisfaisant. L'accroissement du taux d'hypoglycémie est d'autant plus grand que le diabète est plus grave et atteint son maximum après la pancréatectomie totale, tandis qu'après la pancréatectomie partielle, réalisant de petits diabètes de Sandmeyer, le temps d'hypoglycémie maxima revêt des valeurs intermédiaires entre celles que l'on observe chez le chien complètement dépancréaté, et celles que l'on observe chez le chien normal.

L'augmentation du temps pendant laquelle l'action hypoglycémiante de l'insuline se poursuit est donc le phénomène le plus caractéristique de l'état diabétique. La cause reste pour le moment inexplicable.

VII. — Chez les chiens présentant une diminution des réserves glycogéniques, soit du fait d'une dégénérescence graisseuse du foie, soit du fait d'inanition prolongée, la restauration de la glycémie après l'action de l'insuline est considérablement troublée; elle s'effectue lentement et tar-

divement. La tangente de la ligne représentative de cette phase de restauration tend de plus en plus vers *zéro*, à mesure que les réserves glycogéniques s'épuisent. L'action de l'insuline se prolonge un peu, du fait de la perturbation apportée dans les processus de rétablissement de la glycémie, aussi bien chez le chien à foie gras, que chez le chien inanitié; mais il existe une différence essentielle entre ces deux états, en ce qui concerne la phase d'assimilation chez le chien à foie gras.

Chez le chien à foie gras, recevant une alimentation normale, la tangente de la ligne d'assimilation reste en effet normale; les processus d'utilisation du glucose par l'organisme sous l'influence de l'insuline ne sont pas changés; ils se poursuivent seulement un peu plus longtemps, du fait du trouble apporté au rétablissement de la glycémie.

Chez les chiens soumis au jeûne prolongé, le temps d'hypoglycémie maxima est également accru comme dans le cas précédent, mais la tangente de la ligne d'assimilation est plus basse que normalement, ce qui indique que les processus d'utilisation du glucose par l'organisme sous l'influence de l'insuline, sont moins intenses que chez les chiens soumis à une alimentation suffisante.

Tout se passe comme si, sous l'influence de l'inanition, les tissus se trouvaient moins aptes à métaboliser le glucose. C'est là un exemple de plus du rôle joué par l'entraînement et les habitudes dans les processus biologiques.

Vu :
Le Doyen,
PIERRE MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 Juin 1936.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amorosi. — Les canaux pancréatiques se rétablissent-ils après leur ligature ? *Giornale di clinica medicina,* t. XIII, p. 164, février 1929, 1932.
2. Aubertin. — L'Insuline, Paris, Doin, 1926.
3. Aubertin. — L'Insulino-résistance. *Bruxelles médical,* 26 janvier 1936.
4. Aubertin et Castagnou. — De l'action hypoglycémiante de l'insuline chez des chiens ayant subi la ligature des canaux pancréatiques et atteints ou non secondairement de dégénérescence graisseuse du foie. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. CXX, p. 1101, 1935.
5. Aubertin et Castagnou. — Etude comparative de l'action hypoglycémiante de l'insuline, chez les mêmes chiens avant et après dépancréatisation. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. CXVIII, p. 697, 1935.
6. Aubertin (E.), Lacoste (A.), Saric (R.) et Castagnou (R.). — Etudes sur l'état fonctionnel et anatomique du pancréas endocrine et sur sa teneur en insuline, chez les chiens soumis à un jeûne prolongé. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. CXX, p. 1107, 1935.
7. Aubertin (E.) et Trinquier. — De l'utilité des aires d'hypoglycémie dans l'étude de l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.* t. CX, p. 197, 1932.
8. Aubertin (E.) et Trinquier. — Etude comparative des aires d'hypoglycémie insulinique chez le chien normal en état de veille, par voie sous-cutanée et intraveineuse. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. CX, p. 968, 1932.

9. Barbour (A. D.), Chaikoff (I. L.), Mac leod et Orr (M. D.). — Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire chez le rat dans diverses conditions de nutrition. *American Journal of Physiology*, t. XXVI, p. 991, 1932.

10. Battistini et L. Rigoletti. — Modifications de la glycémie, de la pression artérielle et du pouls après injection intraveineuse d'insuline chez des individus à métabolisme hydrocarboné normal. *Minerva Medica*, t. I, p. 656, 5 mai, 1932.

11. Baudoin, Lewin et Azerad. — Sur l'épreuve de l'hypoglycémie chez les diabétiques. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CXVIII, p. 697, 1935.

12. Berg (B. N.), Gross (J.), Mc. Afee (J.), et Zucker (T. F.). — Courbes d'hypoglycémie chez des chiens normaux après injection intraveineuse d'insuline. *Proceeding of Society for Experimental Biologie and Medicine*, t. XXXII, p. 1080, avril 1935.

13. Bierry (H.) et Kolhmann (M.). — Y a-t-il un contrôle de la sécrétion externe du pancréas sur la sécrétion interne ? *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVI, p. 687, 1927.

14. Bock (D.) et Wohlenberg (W.).— Preuve expérimentale que la sécrétion externe du pancréas contient un corps « anti-insuline ». *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, t. CXXXVI, p. 185, 1928.

15. Bodansky (A.) et S. Simpson. — La glycémie chez l'individu normal, après injection intraveineuse d'insuline *Quarterly Journal of Experimental Physiologie*, t. XVII, p. 57, juin 1927.

16. Bodo (R. C.), Tui et Farber. — Stockage du glycogène hépatique chez des animaux diabétiques. *American Journal of Physiologie*, t. CIII, p. 18, janvier 1933.

17. Boldyreff (B.). — Effet de la sécrétion pancréatique externe sur la glycémie. *Pflügers Archiv für die gesante Physiologie*, t. CCXVIII, p. 553, 1928.

18. Bottin. — Contribution à l'étude de l'anatomie des canaux excréteurs du pancréas chez le chien. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CVII, p. 825, 1934.

19. Caccini. — Effet de la ligature des canaux pancréatiques sur la régulation de la glycémie. *Bull. de la Soc. italienne de Biol.*, t. II, p. 918, juillet 1927.

20. Carrière, Gineste et Belbenoit. — La résistance à l'insuline dans les affections du foie. *Gazette des Hôpitaux*, 108e année, n° 86, p. 1447, 26 octobre 1935.

21. Coelho et Oliveira. — Relations entre les sécrétions interne et externe du pancréas. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, p. 477, 1926.

22. Cole (L.). — Action de l'hypoglycémie insulinique dans le diabète. *Practitioner*, t. CXXIV, p. 205, février 1930.

23. Collens et Grayzel. — Réponse de la glycémie à des injections intraveineuses d'insuline chez des animaux normaux ou diabétiques. *Proceedings of Society for Experimental Biologie and Medecine*, t. XXVIII, p. 487, février 1931.

24. Collip. — *American Journal of Physiology*, t. LXIII, p. 391, 1922.

25. Csepai (K.). — La sensibilité de l'organisme humain à l'insuline. *Wiener Klinische. Wochenschrift*, t. XLI, p. 493, 5 avril 1929.

26. Czezowska (Z.) et Goertz (J.). — Influence du prélèvement du sang sur le taux du sucre sanguin. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, p. 147. 1928.

27. Delaunay (H.). — L'équilibre glycémique. *Biologie médicale*, t. XXIV, p. 333, juillet 1934.

28. Didry (J.). — De la technique et des effets de la résection des canaux excréteurs du pancréas chez le chien. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 680, 1933.

29. Erwin (D. M.). — Déductions mathémathiques de la courbe de la glycémie. *Journal of Laboratory and Clinical Medecine*, t. XII, p. 318, janvier 1927.

30. Filla (E.). — Changements observés dans le sang à la suite d'injections d'insuline. Relations avec les manifestations de l'hypoglycémie. *Minerva Medicina*, t. I, p. 59, 14 janvier 1932.

31. Fonsesca (F.) et Trincao (C.). — Action de l'insuline sur la sécrétion externe du pancréas dans un cas de fistule pancréatique. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCIX, p. 1532, 1928.

32. Fonsesca (F.) et Carvalho (A.). — Action de l'insuline sur la sécrétion externe du pancréas. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCV, p. 1262, 1926.

33. Franck (N.) et Allan. — L'équivalent glucose-insuline chez les chiens dépancréatés. *American Journal of Physiology*, t. LXVII, p. 275, 1924.

34. Freud (J.) et Saadi-Nazim. — Action des injections intraduodénales d'acide sur la sécrétion interne du pancréas. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCV, p. 571, 1926.

35. Friedenson, Rosembaum et Thaleimer. — Courbes de la glycémie après injections intraveineuses ou sous-cutanées d'insuline dans des cas de glycosurie faible et dans le diabète. *Archives of Internal Medecine* t. XLIII, p. 633, mai 1929.

36. Galehr (O.), Ladurner (P.), et Unterrichter (L.). — La rétention du suc après la ligature des canaux pancréatiques. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie*, t. CCXVIII, p. 477, 1927.

37. Gley (E.) et Hasard (R.). — Excitation simultanée de la sécrétion interne et externe du pancréas. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCIX, p. 16, 1928.

38. Grott (J. V.). — Action mutuelle de la trypsine et de l'insuline sur la teneur du sucre du sang. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVI, p. 1484, 1927.

39. Harteneck (A.) et Schuler (W.). — Effets de la pepsine et de la trypsine sur l'insuline. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*, t. CLXXII, p. 289, 1927.

40. Hazard (R.). — Données expérimentales sur les excitants de l'insulino-sécrétion et les inhibiteurs de l'hyperglycémie adrénalinique. *Progrès médical,* n° 50, 11 décembre 1935.

41. Hedon (E.). — Action de l'insuline chez un chien dépancréaté. *Bull. de la Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier,* t. VIII, p. 48, janvier 1927. Mort d'un chien totalement dépancréaté, traité par l'insuline pendant cinquante-sept mois. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. XCV, p. 187, 1926, et t. C, p. 698, 1930.

42. Hennequin (L.). — Hyperglycémie initiale provoquée par des injections d'insuline. *Revue française d'Endocrinol,* t. II, p. 83, 1933.

43. Hemmeter (J. C.). — Glycogène hépatique et insuline. *Tr. Am. Gastro Enterol. A.,* t. XXX, p. 285, 1928.

44. Herxheimer (G.). — L'insulino-sécrétion et la ligature des canaux pancréatiques. *Klinische Wochenschrift,* t. V, p. 2299, 3 décembre 1926, et *Deutsche Medizinische Wochenschrift,* t. LIII, p. 715, 22 avril 1927.

45. Hess Thayssen. — Courbes d'hypoglycémie après injection d'insuline par voie intraveineuse. *Acta Medica Scandinavica,* supp. t. XXXIV, p. 197, 1930.

46. Hess Thayssen. — Recherches cliniques sur l'effet d'injections intraveineuses d'insuline. *Acta Medica Scandinavica,* t. LXXIII, p. 408, 1930, et *Hospitalstidende,* t. LXXIII, p. 357, mars 1930.

47. Hetenyi. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift,* t. XXVII, p. 1119, 1926.

48. Heymans (J. F.) et Heymans (C.). — Sur la rapide disparition de l'insuline du milieu sanguin après injection intraveineuse. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. XCVI, p. 719, 1927.

49. Jakovlev. — Influence de l'inanition sur les fonctions de l'appareil insulaire du pancréas. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. CXVIII, p. 654, 1935.

50. Jimenez Diaz, Mancera (J.) et Vega (F.). — Courbes d'hypoglycémie post-insulinique chez l'individu normal ou dans des cas d'affections diverses. *Medica Ibera*, t. II, p. 661, 13 décembre 1930.

51. Jorhns. — Sécrétion insulinique après ligature des canaux pancréatiques. *Klinische Wochenschrift*, t. V, p. 2434, 24 décembre 1926.

52. Kepinov et Petit-Dutaillis. — Rapide disparition de l'insuline du sang après les injections intraveineuses. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVI, p. 371, 1927.

53. Kepinov et Petit-Dutaillis. — Rôle du foie dans la disparition de l'insuline injectée dans les veines. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. XCVII, p. 25, 1927.

54. Kepinov et Petit-Dutaillis. — Rapide disparition de l'insuline injectée dans le torrent circulatoire. *Archives internationales de Physiologie*, t. XXXI, p. 310, 1929.

55. Klein (O.). — Hypoglycémie post-insulinique. *Medizinische Klinik*, t. XXIII, p. 312, 4 mars 1927.

56. Kodama (R.). — Transformations obtenues dans le pancréas et disfonctionnement de la fonction hépatique après ligature des canaux pancréatiques. *Fukuoka acta medica Abstra Sect.*, t. XXVIII, p. 36, avril 1935.

57. Kogan. — *Zeitschrift für die gesamte Experimentalle Medizine*, t. XLI, p. 65, 1924.

58. Kosterlitz (H.) et Wedler (H. V.). — Aptitude du foie à former du glycogène en l'absence complète d'insuline chez les chiens dépancréatés. *Verhandlungen der deutschen gesellschaft für innere Medizin Kong.*, t. XLV, p. 409, 1933.

59. Labbé (M.), Escalier (A.) et Uhry (P.). — Test d'hypoglycémie produit par des injections intraveineuses d'insuline dans des cas de désordres endocriniens. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CXIV, p. 890, 1933.

60. Labbé (M.) et Boulin. — L'épreuve de l'hypoglycémie insulinique dans le diabète compliqué d'infection. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CXV, p. 1571, 1934; dans les cirrhoses du foie. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CXV, p. 907; dans l'obésité. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CXV, p. 515.

61. Labbé (M.), Boulin (R.), Petresco et Uhry. — Notes sur l'hypoglycémie provoquée chez les diabétiques. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CVII, p. 655, 1931.

62. Labbé (M.). — Hypoglycémie produite par des injections d'insuline. *Annales de la Fac. française de Méd. et de Pharm. de Beyrouth*, t. III, p. 1, janvier 1934.

63. Labbé (M.), Escalier et Uhry. — Hypoglycémie provoquée par des injections intraveineuses d'insuline; test de tolérance. *Presse médicale*, t. XLII, p. 1153, 18 juillet 1934.

64. Laguesse (G.-E.). — Les îlots de Langerhans et l'insuline. *Bruxelles médical*, t. VII, p. 1211, 24 juillet 1927.

65. Laguesse. — Etude d'un pancréas de lapin, transformé en glande endocrine pure, deux ans après résection de son canal excréteur. *Arch. d'Anat. microsc.*, t. XI, p. 1, 1909.

66. Ljvraga (P.). — Sécrétion interne et sécrétion externe du pancréas. *Arch. für experimentelle Pathol. und Pharmakol.*, t. CLXXV, p. 172, 1934.

67. Ljvraga (P.). — Hypoglycémie clinique et expérimentale. *Diagnostic et techniques de laboratoire*, t. IV, p. 729, 25 septembre 1933.

68. Locascio. — Mécanisme de l'hyperglycémie initiale provoquée par l'insuline et la guanidine. Etude expérimentale. *Minerva Medica*, t. I, p. 288, mars 1935.

69. Lombroso (U.). — Fonction interne du pancréas et insuline. Pancréatectomie expérimentale chez le chien. *Archiv per le Scienze Mediche*, t. LI, p. 41, 1927.

70. London (E.-S.) et Kotchneff. — Relations entre les sécrétions interne et externe du pancréas. *Procee-*

dings of Society for Experimentalle Biology and Medicine, t. XXVIII, p. 1039, juin 1931.

71. London (E.-S.) et Kotchneff. — Sécrétion externe et sécrétion interne du pancréas. *Archiv für die gesamte Physiologie,* t. CCXXVIII, p. 542, 1931.

72. Lucchi (G.). — Relation entre la sécrétion interne et la sécrétion externe du pancréas. *Minerva Medica,* t. II, p. 799, 8 décembre 1933.

73. Macchioro (G.). — Relations fonctionnelles entre les sécrétions externe et interne du pancréas. Sa recherche dans le diabète. *Jiornale Medico dell' Alto Adige,* t. VI, p. 744, octobre 1934.

74. Mac Gillivray (J. M.) et Wagner (M.). — Courbes d'hypoglycémie suivant l'administration de certaines doses d'insuline. *Biochemische Zeitschrift,* t. CCVI, p. 136, 1929.

75. Mac Leod (J. J. R.) et Markowitz (J. J.). — Quelques recherches effectuées chez des animaux dépancréatés, traités avec de l'insuline. *Traisactions of the Association of American Physicians,* t. XLI, p. 147. 1926.

76. Mac Leod (J. J. R.) et Orr (M.-D.). — Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire, chez des rats dans des conditions de nutrition différentes. *American Journal of Physiology,* t. LXXX, p. 243, avril 1927.

77. Major (S. G.) et Mann (F. C.). — Formation du glycogène après pancréatectomie. *American Journal of Physiology,* t. CII, p. 409, novembre 1932.

78. Mauriac (P.), Broustet (P.), Dupin (A.). — Oscillations spontanées de la glycémie chez des sujets normaux et diabétiques. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. CXII, p. 587, 1933.

79. Mauriac (P.) et Aubertin (E.). — A propos de la glycolyse tissulaire dans le diabète expérimental. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. XCII, p. 1101, 1925.

80. Mauriac (P.) et Aubertin (E.). — Sur un chien dépancréaté maintenu en vie pendant quinze mois par l'insuline. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CI, p. 52, 1929.

81. Moracchini (R.). — Courbes de la glycémie et influence de l'insuline chez les hépatiques. *Minerva Medica*, t. VII, p. 86, 31 janvier 1927.

82. Muto (C.). — Influence de l'insuline sur la sécrétion du liquide pancréatique. *J. Chosen*, n° 77, p. 1, 20 juin 1927.

83. Nather (K.). — Ligature des canaux pancréatiques. Son influence sur la glycémie chez les chiens. *Klinische Wochenschrift*, t. VI, p. 2089, 29 octobre 1927.

84. Norgaard et H. Thayssen. — Recherches cliniques sur l'effet des injections intraveineuses d'insuline. Courbes d'hypoglycémie chez les individus normaux. *Acta Medica Scandinavica*, t. LXXII, p. 492, 1929.

85. Norgaard (A.) et H. Thayssen. — Recherches cliniques sur l'effet des injections intraveineuses d'insuline. *Hospitalstidende*, t. LXXVIII, p. 881, 29 août 1929.

86. Norgaard (A.), Norsted (A.) et H. Thayssen. — Recherches cliniques sur l'effet de l'insuline dans les injections intraveineuses. *Hospitalstidende*, t. LXXVIII, p. 1103, novembre 1929.

87. Norsted, Norgaard et H. Thayssen. — Recherches cliniques sur l'effet des injections intraveineuses d'insuline. Les symptômes d'hypoglycémie chez les individus normaux. *Acta Medica Scandinavica*, t. LXXIII, p. 125, 1930.

88. Pogany (K.). — L'insuline et la glycogéno-formation. *Biochemische Zeitschrift*, t. CLXXXVII, p. 72, 1927.

89. Radoslaw. — *Wiener Archiv für innere Medizin*, t. VIII, p. 395, 1924.

90. Rathery (F.), Gibert (S.) et Laurent (Y.). — Les variations tardives du glycogène hépatique et musculaire chez le chien dépancréaté sous l'influence d'injections

répétées d'insuline. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CIV, p. 1224, 1930. — Les effets des fortes doses d'insuline sur la glycémie et le glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal et dépancréaté. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CVII, p. 1490, 1931.

91. Rathery (F.), Kourlisky (R.-S.) et Laurent (Y.). — Les variations précoces du glycogène du foie et du muscle chez le chien dépancréaté, avant et après injection d'insuline. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CIII, p. 378, 1930.

92. Rathery, Kourlisky et Gibert. — Hyperglycémie insulinique immédiate et variations du glycogène hépatique. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CIII, p. 1235, 1930. — Les variations précoces du glycogène du foie et du muscle avant et après injection d'insuline chez le chien dépancréaté. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CIII, p. 378, 1930. Chez le chien inanitié, *id.*, p. 376; chez le chien normal, *id.*, p. 307. — L'hyperglycémie insulinique chez le chien au cours de divers états expérimentaux (dépancréatisation, inanition). *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, t. CIII, p. 881, 1930.

93. Raviva (A.). — Action de l'insuline et des ferments pancréatiques sur les fonctions de sécrétion interne et externe du pancréas. *Presse médicale*, t. XXXVI, p. 325, 14 mars 1928.

94. Retterer. — Variations structurales et évolutionnelles se produisant dans le pancréas durant le jeûne ou après transplantation ou résection des canaux excréteurs. *Annales d'Anathomie pathologique*, t. CV, p. 97, février 1928.

95. Roholm (K.) et H. Thayssen. — Symptômes d'hypoglycémie dans le diabète. Etude clinique sur l'effet d'injections intraveineuses d'insuline. *Hospitalstidende*, t. LXXVI, p. 713, 22 juin 1933.

96. Roholm (K.). — Effets d'injections intraveineuses d'insuline. *Hospitalstidende,* t. LXXIII, p. 644, 12 juin 1930.

97. Rudy (A.). — Relations de la glycémie et des symptômes de la réaction insulinique. Discussion du mécanisme de l'hypoglycémie. *Medical Journal and Record,* t. CXXXVII, p. 463, 7 juin 1933.

98. Santenoise (D.), Verdier (H.), Vidacovitch (M.). — Insuline et glycogène hépatique. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. CIV, p. 773, 1930.

99. Saric (R.). — L'exploration fonctionnelle du pancréas interne. Thèse Médecine Bordeaux, 1936.

100. Sendrail. — Etude de la glycorégulation par le test de tolérance à l'insuline. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.,* t. XCIX, p. 190, 1928.

101. Sendrail. — L'épreuve de tolérance à l'insuline. *Annales de Médecine,* t. XXVII, n° 3, p. 289, mars 1930.

102. Sigwald. — Hypoglycémie suivant l'administration d'insuline et de quelques autres substances thérapeutiques chez les diabétiques. *Journal Médical Français,* t. XXI, p. 253, juillet 1932.

103. Swale-Vincent et Thompson (F. D.). — Sur les relations entre les îlots de Langerhans et les acini zymogènes du pancréas. *Int. Monatsschrift für Anat. und Physiol.,* BD. t. XXIV, p. 61, 1907.

104. Takats (G. de), Hannet (F.), Henderson (D.) et Seitz (I. J.). — Corrélation entre les sécrétions interne et externe du pancréas. Effets de l'isolement d'un fragment du pancréas sur le métabolisme hydrocarboné. *Archives Surgery* (New-York), t. XX, p. 866, mai 1930.

105. Trinquier. — Etude de l'hypoglycémie produite par l'insuline. Thèse médecine Bordeaux, 1932.

106. Van Buchner (F. S. P.) et Van de Gneud (A.). — Relations entre les sécrétions interne et externe du pancréas. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin.,* t. CLXXVI, p. 38, 1933.

107. Zunz. — Sécrétion interne. Relation entre la sécrétion externe et la sécrétion interne du pancréas. *Wiener Klinische Worhenschrift,* t. XLIV, p. 437, oct. 1930.

108. Zunz et La Barre. — Interrelations entre la sécrétion interne et externe du pancréas. *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique,* t. VIII, p. 801, 1928.

ERRATA

Page 14, fin de l'avant-dernier paragraphe : *lire* Spee et Zucker.

Page 28, première ligne après la Fig. 1 : *lire* premier *au lieu de* troisième.

Page 44, dernier mot, et page 59, troisième ligne, premier mot : *lire* Type I *au lieu de* Type III.

Page 67, deuxième ligne, dernier mot : *lire* Tableau 19 *au lieu de* 17.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 9

INTRODUCTION 11

CHAPITRE PREMIER. — **Technique** 17

Conditions expérimentales 17

Technique de dosage de la glycémie 19

CHAPITRE II. — **Considérations sur quelques caractéristiques des courbes d'hypoglycémie post-insulinique chez le chien normal** 23

1° Après injection intraveineuse 23

a) Hyperglycémie initiale 23

b) Ligne d'hypoglycémie 24

c) Tangente de la ligne d'assimilation 24

d) Index d'assimilation 26

e) Ligne de restauration 28

2° Après injection hypodermique 37

a) Hyperglycémie initiale 40

b) Index d'assimilation 40

c) Tangente de la ligne d'assimilation 41

d) Ligne de restauration 43

3° Conclusions 44

Pages

CHAPITRE III. — **Etude des valeurs d'hypoglycémie insulinienne après pancréatectomie totale ou partielle** 46

1° Après pancréatectomie totale 46

Observations des chiens étudiés..... 47

A. Après injection intraveineuse 49

a) Ligne générale 50

b) Hyperglycémie initiale 51

c) Chute maxima 51

d) Pourcentage de chute maxima..... 52

e) Temps d'assimilation 53

f) Vitesse de chute de la glycémie 54

g) Tangente de la ligne d'assimilation..... 54

h) Index d'assimilation 55

i) Aire d'assimilation 57

j) Ligne de restauration 58

k) Tangente de la ligne de restauration 58

l) Aire de restauration 59

m) Aire d'hypoglycémie 64

B. Après injection hypodermique 65

a) Ligne générale 65

b) Hyperglycémie initiale 65

c) Chute maxima 66

d) Pourcentage de chute maxima..... 66

e) Temps d'hypoglycémie maxima 67

f) Index d'assimilation 68

g) Tangente de la ligne d'assimilation..... 68

h) Aire d'assimilation 69

i) Tangente moyenne de la ligne de restauration 69

j) Aire de restauration 69

k) Aire d'hypoglycémie totale 70

Pages

C. Etude comparative des courbes obtenues après injections d'insuline par voie intraveineuse ou hypodermique avant ou après pancréatectomie totale 72

2° Après pancréatectomie partielle 73

Première expérience 73

Deuxième expérience 80

3° Conclusions 87

CHAPITRE IV. — **Modifications des valeurs d'hypoglycémie post-insulinique chez le chien avant et après résection des canaux pancréatiques** . . 93

Méthodes opératoires utilisées 94

Protocole des expériences 96

Observations des chiens 96

a) Etude comparative des courbes normales et des courbes obtenues quelques jours après l'opération 99

b) Etude comparative des courbes obtenues longtemps après la résection des canaux . . 100

2° Conclusions 105

CHAPITRE V. — **De l'action hypoglycémiante de l'insuline chez un chien présentant une dégénérescence graisseuse du foie** 106

CHAPITRE VI. — **De l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien soumis au jeûne prolongé** 115

Protocole des expériences 117

Observations des chiens 119

Résultats obtenus 121

Pages

CHAPITRE VII. — **Discussion et essai sur le mécanisme qui préside à l'augmentation de l'action hypoglycémiante de l'insuline et sous l'influence de la pancréatectomie** 127

1° Influence de la sécrétion pancréatique externe 127

2° Influence des facteurs de restauration de la glycémie. 128

3° Influence du taux d'hyperglycémie initiale..... 129

4° Fixité chez le chien dépancréaté du temps d'hypoglycémie maxima. — Hypothèses émises..... 132

Conclusions générales 137

Bibliographie 141

Bordeaux. — Imprimerie E. Drouillard, place de la Victoire, 3.